

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5520948号
(P5520948)

(45) 発行日 平成26年6月11日 (2014. 6. 11)

(24) 登録日 平成26年4月11日 (2014. 4. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 J	71/00	(2006. 01)	C 0 7 J	71/00	C S P
A 6 1 K	31/58	(2006. 01)	A 6 1 K	31/58	
A 6 1 P	9/10	(2006. 01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	29/00	(2006. 01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	27/02	(2006. 01)	A 6 1 P	27/02	

請求項の数 11 (全 50 頁)

(21) 出願番号 特願2011-520413 (P2011-520413)
 (86) (22) 出願日 平成21年7月7日 (2009. 7. 7)
 (65) 公表番号 特表2011-529461 (P2011-529461A)
 (43) 公表日 平成23年12月8日 (2011. 12. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2009/058572
 (87) 国際公開番号 W02010/012567
 (87) 国際公開日 平成22年2月4日 (2010. 2. 4)
 審査請求日 平成24年6月15日 (2012. 6. 15)
 (31) 優先権主張番号 61/085, 294
 (32) 優先日 平成20年7月31日 (2008. 7. 31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/122, 896
 (32) 優先日 平成20年12月16日 (2008. 12. 16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 398034032

ニコックス エス エイ
 フランス、06560 ソフィア アンテ
 ィポリス-ヴァルボンヌ、ルート デ ド
 ラインス-ビービー313 1681 タ
 イッソウニエレ エイチビー4
 Taissonnieres HB4, 1
 681 route des Dolin
 es-BP313, 06560 Soph
 ia Antipolis-Valbon
 ne, France

(74) 代理人 100065248

弁理士 野河 信太郎

(74) 代理人 100145229

弁理士 秋山 雅則

最終頁に続く

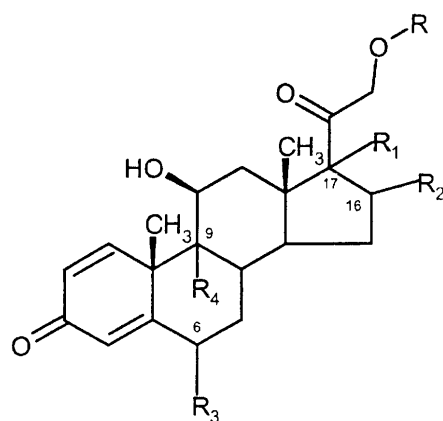
(54) 【発明の名称】 21位の芳香族リンカーを介して硝酸エステルに結合したグルココルチコイド類および眼科にお
 けるそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) :

【化1】

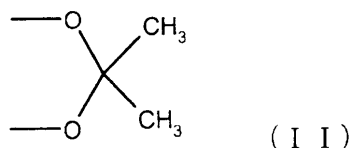


(I)

〔式中、

R₁ および R₂ は一緒になって、式 (II) :

【化 2】



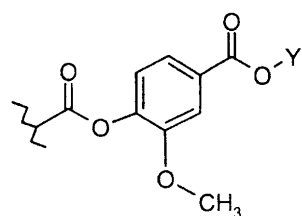
の基であり、

R_3 は水素原子またはFであり、かつ R_4 はFであり；

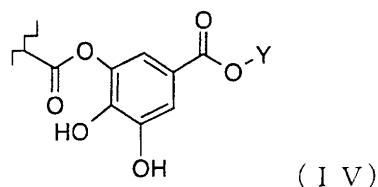
R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、 α または β 位で、ステロイド構造の17、16、6および9位における炭素原子に結合しており；

Rは：

【化 3】



または



[式中、

Yは、以下の：

- 1) $-R_5-CH(ONO_2)R_6$
- 2) $-R_5-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$ または
- 3) $-[(CH_2)_o-X]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)R_9$

[ここで、

R_5 は、直鎖状または分枝鎖状 $C_1\sim C_{10}$ アルキレンであり；

R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、それぞれHであり；

nは、0～6の整数であり；

oは、1～6の整数であり；

pは、1～6の整数であり；

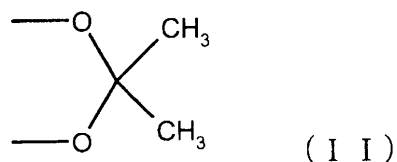
qは、0～6の整数であり；

Xは、O、Sまたは NR_{10} （ここで、 R_{10} は、Hまたは $C_1\sim C_4$ アルキルであり；好ましくはXはOである）；

である] から選択される]

但し、 R_1 および R_2 が、互いに一緒になって、式 (I I)：

【化 4】



の基であり、

R_4 がFであり、 R_3 が水素原子であり、そして

Rが、Yが $-R_5-CH(ONO_2)R_6$ である式 (I I I) の化合物である式 (I) の化合物を除く] の化合物またはその塩もしくは立体異性体。

【請求項 2】

R_3 はFであり、 R_4 はFであり、

R_1 および R_2 が一緒になり、式 (I I) の基であり；

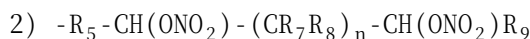
R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、 α 位で、ステロイド構造の17、16、6および9位における炭素原子に結合している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Yが：

(ここで、 R_5 は直鎖状 C_1-C_5 アルキレンであり、 R_6 はHである)；

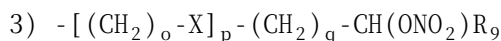
または



(ここで、

 R_5 は直鎖状 C_1-C_6 アルキレンであり、 R_9 、 R_7 および R_8 はそれぞれHであり；そして
 n は0または1である)；

または



(ここで、

 R_9 はHであり、 o は、2～4の整数であり、 p は、1～4の整数であり、 q は、0～4でありかつ X は0である)

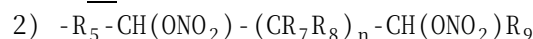
である請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

 R_1 および R_2 が一緒になり、式 (I I) の基であり； R_3 は水素原子であり、 R_4 はFであり；そして R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、 α 位で、ステロイド構造の17、16、6および9位における炭素原子に結合している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

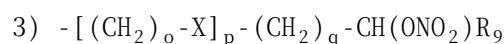
Yが：



(ここで、

 R_5 は直鎖状 C_1-C_6 アルキレンであり、 R_9 、 R_7 および R_8 はそれぞれHであり、
 n は0または1である)；

または



(ここで、

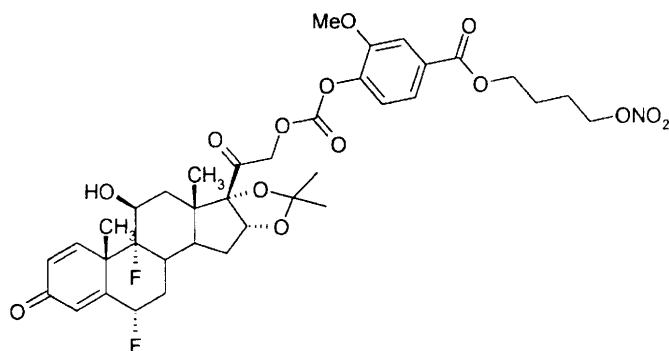
 R_9 はHであり、 o は、2～4の整数であり、 p は、1～4の整数であり、 q は、0～4であり、かつ X は0である)

である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

次の：

【化 5 - 1】



(1)

10

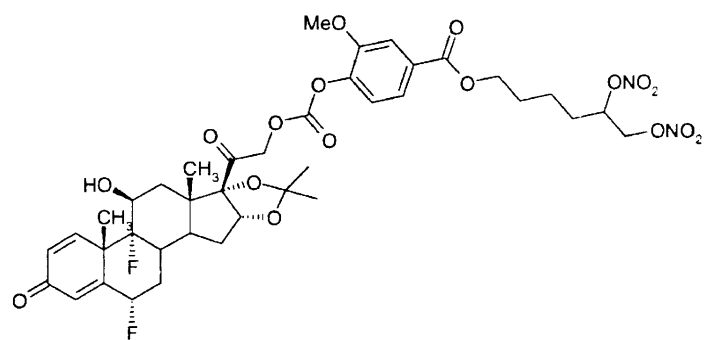
20

30

40

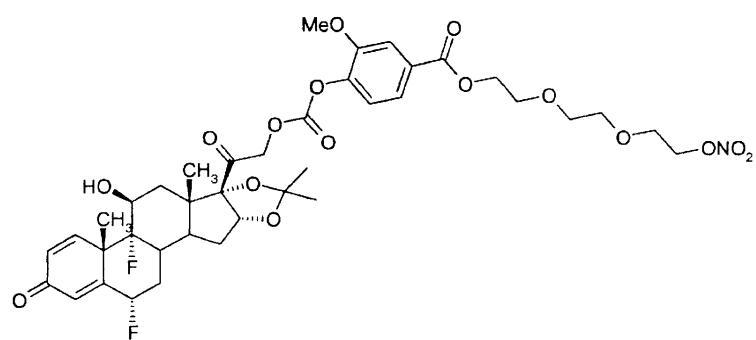
50

【化 5 - 2】



(3)

10



(5)

20

C[C@]12CC[C@@H](C(=O)OC(C)(C)[C@H]3C[C@H](CO)C[C@H]3C(=O)OCC(=O)c4cc(O)c(OC(=O)CCCC[ON+](=O)[O-])cc4)[C@H](O)[C@@H](C)[C@H]1C=C(C)C(=O)C2

10

CC(C)(C)OC1C(C)C2C(C1)C(F)C3=C(C2)C(=O)C=C(C3)C(C)(C)O[C@@H]4C[C@H](C)[C@@H](C(=O)OCCOC(=O)c5ccc(O)c(O)c5)C[C@H]4C

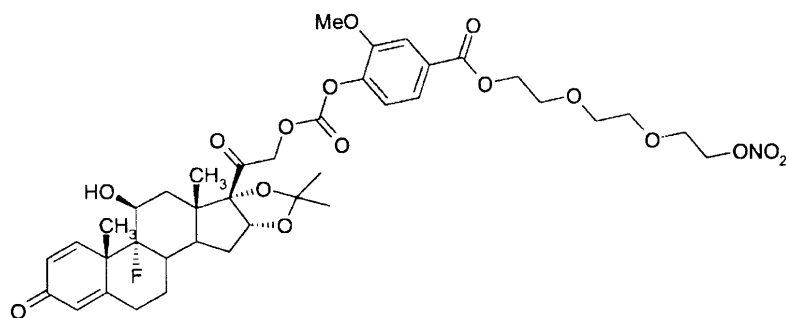
20

COC(C)(C)OC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C[C@H]5CC[C@@H]6C(=O)CCC[C@]56F)C

30

40

【化 5 - 5】



(17)

10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

眼疾患の治療において使用するための、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 つに記載の化合物を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項 8】

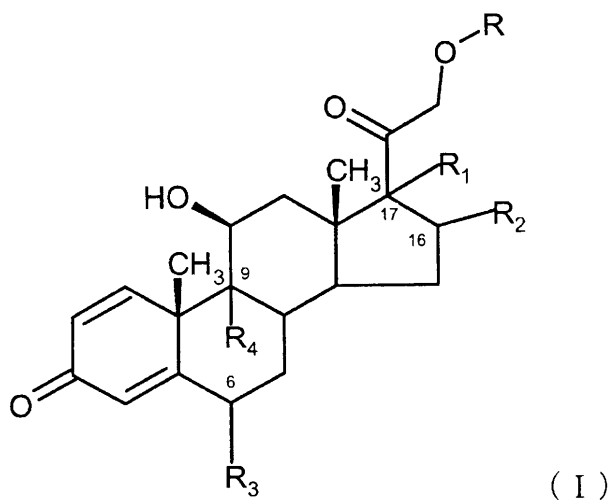
眼疾患が、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、加齢黄斑変性症ならびに網膜および黄斑のその他の疾患である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

眼疾患の治療における使用のための、式 (I) :

20

【化 6】



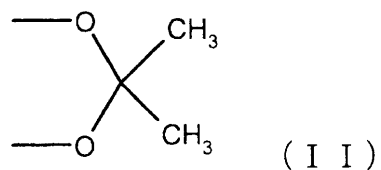
(I)

30

〔式中、

R₁ および R₂ は、互いに一緒になって、式 (II) :

【化 7】



(II)

40

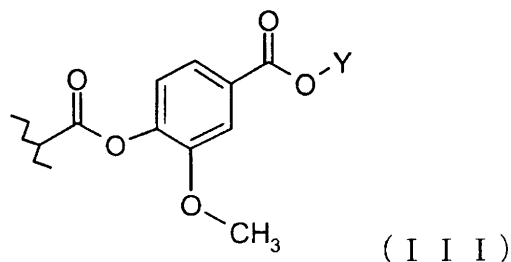
の基であり、

R₃ は水素原子であり、R₄ は F であり、

R₁、R₂ および R₄ は、α 位で、ステロイド構造の 17、16 および 9 位における炭素原子に結合しており；

R は：

【化 8】



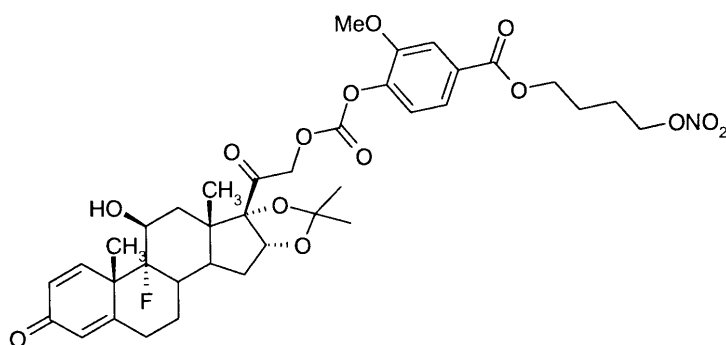
[式中、Yは、 $-R_5-CH(ONO_2)R_6$ であり、 R_5 は、直鎖状または分枝鎖状 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレンであり、 R_6 は、Hである]

の化合物またはその塩もしくは立体異性体を有効成分として含む医薬組成物。

【請求項 10】

前記医薬組成物に含まれる化合物が、式(18)：

【化 9】



(18)

の化合物である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記眼疾患が、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、加齢黄斑変性症ならびに網膜および黄斑のその他の疾患である、請求項 9 または 10 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ステロイド類のニトロオキシ誘導体、それらの製造方法、これらの化合物を含む医薬組成物、およびこれらの化合物類の使用方法ならびに眼疾患、とりわけ糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、加齢黄斑変性症および網膜のその他の疾患ならびに黄斑の治療のための組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

網膜は、目の一部であり、光に対して敏感である。黄斑は、我々が読んだり顔を認識することを可能にする網膜の一部である。黄斑の疾患、例えば加齢黄斑変性症および糖尿病性黄斑浮腫は、失明の原因の主な割合を占める。

【0003】

これらの疾患を治療するため、失明性障害に対するその効果のために種々の薬剤が調査された。

【0004】

今のところ、外科的処置、例えば硝子体内注射もしくは眼窩周囲注射を介して、または全身経路を介して黄斑および網膜に、これらの薬剤が送達される。外科的手法は、しばしば反復注射を必要とし、眼内炎、網膜剥離および硝子体出血を含む重篤な眼の合併症に至

10

20

30

40

50

ることもある。同様に、全身投与は、様々な全身性副作用の可能性に関連し、かつ網膜への薬剤の治療レベルの送達の困難性に関連する。

【0005】

近年、レーザー治療で効果がない、びまん性黄斑浮腫の治療での硝子体内投与のトリウムシノロンアセトニドの効果の報告が多数あった。

【0006】

しかしながら、硝子体内のトリウムシノロン注射は多くの眼の合併症に関係する。硝子体内トリウムシノロン治療の合併症は、ステロイド誘発性眼圧上昇、白内障発生、術後感染眼内炎および非感染性眼内炎ならびに疑似眼内炎を含む。

【0007】

現在の化学療法において、主な効果としてステロイド類および炭酸脱水素酵素阻害剤が、対症療法において用いられている。しかし、それらの有効性は確立しておらず、それらの長期投与は、白内障、ステロイド誘発性眼圧上昇、緑内障および感染症の発症に至り、したがって糖尿病のような慢性疾患におけるこれらの薬剤の連続使用は、その状況において困難である。

【0008】

欧州特許公報EP 0929565号は、一般式 $B-X_1-NO_2$ （式中、Bは、ステロイド残基、特にヒドロコルチゾンを含み、 X_1 は、ベンジル環、アルキル鎖またはエーテルである二価の連結橋（connecting bridge）である）の化合物類を開示している。その化合物類は、眼障害の治療に用いられ得る。

【0009】

欧州特許公報第EP 1475386号は、式 $A-B-C-NO_2$ （式中、Aはステロイド残基を含み、B-Cは、抗酸化剤残基を含む二価の連結橋である）の化合物類を開示している。その化合物類は、酸化的ストレスおよび／または内皮機能不全の治療に用いられ得る。

【0010】

開示された化合物類において、抗酸化剤リンカーは、エステル結合を形成しているカルボキシ基を介してステロイドの21-OHに結合している。

【0011】

国際出願第WO 03/64443号は、一般式 $B-X_1-NO_2$ （式中、Bは、ステロイド残基を含み、 X_1 は、ベンジル環または複素環式リンカーである二価の連結橋である）の化合物類を開示している。その化合物類は、眼疾患の治療に用いられ得る。

【0012】

国際出願第WO 07/025632号は、式 $R-Z-X-ONO_2$ （式中、R-Xは、トリウムシノロンアセトニド、ベタメタゾンバリレートまたはプレドニゾロンエチルカルボネート残基を含み、 X_1 は、芳香環、アルキル鎖、エーテル、フェルラ酸、バニリン酸または複素環である二価の連結橋である）の化合物類を開示している。その化合物類は、皮膚または粘膜疾患および特にアトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎および乾癬の治療に用いられ得る。

【0013】

F. Galassiら、Br J Ophthalmology、2006、90、1414-1419は、ウサギにおける実験的なコルチコステロイド誘発性緑内障のモデルにおいて、デキサメタゾン 21-[(4-ニトロオキシメチル)]ベンゾエートの効果を開示している。NO放出性デキサメタゾンを1日2回局所投与し、その結果は、その化合物が、眼圧上昇を予防し得ること、眼球後方の血行の障害を予防し得ること、コルチコステロイド類を用いる局所治療により誘発される可能性がある毛様体における形態学的変化を予防し得ることを示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】欧州特許公報EP 0929565号

10

20

30

40

50

【特許文献2】欧州特許公報第EP 1 4 7 5 3 8 6号

【特許文献3】国際出願第WO 0 3 / 6 4 4 4 3号

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献1】F. Galassiら、Br J Ophthalmology、2006、90、1414-1419

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

炎症性疾患を治療するためのステロイド類のニトロオキシ誘導体を提供することは、本発明の1つの目的である。

10

【0017】

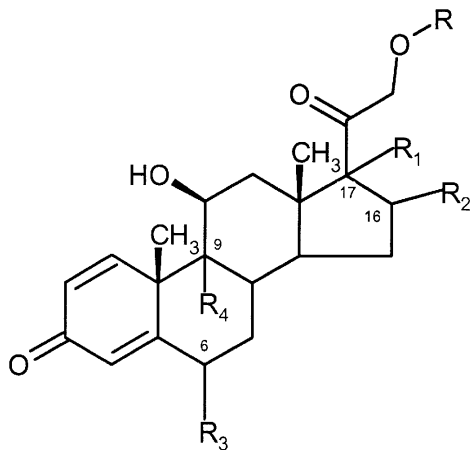
眼疾患、特に糖尿病性黄斑変性症、糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性症および網膜のその他の疾患ならびに黄斑の予防または治療用のステロイド類のニトロオキシ誘導体を提供することは、本発明のもう1つの目的である。

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明の1つの目的は、式(I)：

【化1】



20

(I)

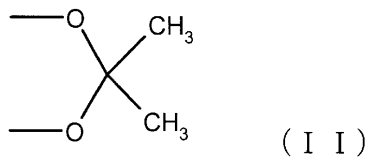
30

[式中、

【0019】

R₁はOHであり、R₂はCH₃であるか、またはR₁およびR₂は一緒になって、式(II)：

【化2】



(II)

40

の基であり、

R₃は水素原子またはFであり、かつR₄はFまたはClであるが、

但し：

— R₁がOHであり、かつR₂がCH₃であるときは、R₃は水素原子であり；

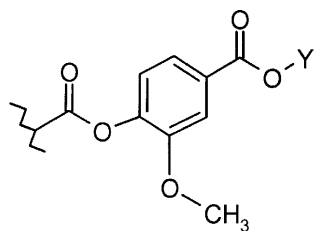
— R₁およびR₂が一緒になり、式(II)の基であるときは、R₄はFであり；

R₁、R₂、R₃およびR₄は、αまたはβ位で、ステロイド構造の17、16、6および9位における炭素原子に結合しており；

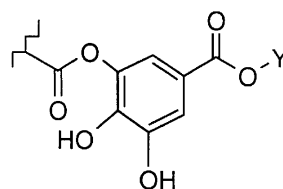
【0020】

Rは：

【化 3】



(I I I) または



(I V)

〔式中、

【 0 0 2 1 】

Yは、以下の：

- 1) $-R_5-CH(ONO_2)R_6$
- 2) $-R_5-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$
- 3) $-[(CH_2)_o-X]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)R_9$
- 4) $-[(CH_2)_o-(X)]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$

〔ここで、

R_5 は、直鎖状または分枝鎖状 $C_1\sim C_{10}$ アルキレンであり；好ましくは R_5 は、直鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキレンであり；

【 0 0 2 2 】

R_6 は、Hまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキルであり；好ましくは R_6 は、Hまたは $-CH_3$ であり；

それぞれの存在における R_7 および R_8 は、独立してHまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキルであり；好ましくはそれぞれの存在における R_7 および R_8 は、独立してHまたは CH_3 であり；

【 0 0 2 3 】

R_9 は、Hまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキルであり、好ましくは R_9 はHまたは $-CH_3$ であり；

n は、0～6の整数であり；好ましくは n は0または1であり；

o は、1～6の整数であり；好ましくは o は2～4の整数であり、より好ましくは o は2であり；

p は、1～6の整数であり；好ましくは p は1～4の整数であり；より好ましくは p は1または2であり；

【 0 0 2 4 】

q は、0～6の整数であり；好ましくは q は0～4であり、より好ましくは0または1であり；

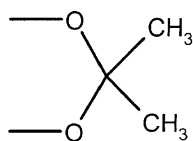
X は、O、Sまたは NR_{10} （ここで、 R_{10} は、Hまたは $C_1\sim C_4$ アルキルであり；好ましくは X はOである）；

である〕から選択される〕

【 0 0 2 5 】

但し、 R_1 および R_2 が、互いに一緒になって、式（ I I ）：

【化 4】



(I I)

の基であり、

R_4 がFであり、 R_3 が水素原子であり、そして

R_4 が、Yが $-R_5-CH(ONO_2)R_6$ であり、 R_6 がHである式（ I I I ）の化合物である式（ I ）の化合物を含まない〕

10

20

30

40

50

の化合物またはその塩もしくは立体異性体である。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】 VEGF-誘発性ラットにおける測定された網膜漏出：対照、化合物(1)およびその対応するステロイドコア、フルオシノロンアセトニド(FC)で処置した

【図2】 図1 aから導かれたFCおよび化合物(1)により結果として生じた漏出の百分率阻害

【図3】 VEGF-誘発性ラットにおける測定された網膜漏出：対照、化合物(18)およびその対応するステロイドコア、トリウムシノロンアセトニド(TAAC)で処置した

【図4】 図2 aから導かれた化合物(18)およびその対応するステロイドコア、トリウムシノロンアセトニド(TAAC)

【図5】 Brown Norwayラットにおいて硝子体内に投与された化合物(1)に対するフルオシノロンアセトニドのインビボIOP効果

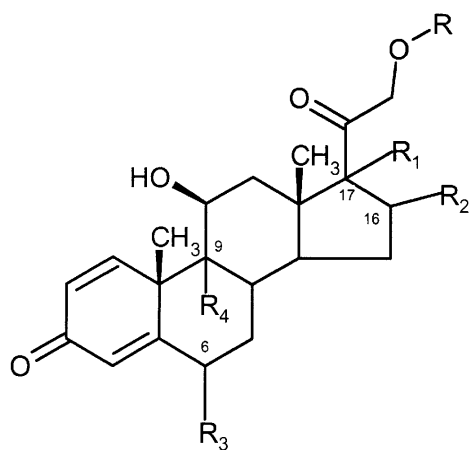
【図6】 Brown Norwayラットにおいて硝子体内に投与されたフルオシノロンアセトニド(FC)、化合物(1)および化合物(1)のデスニトロ誘導体のインビボIOP効果

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明のその他の態様において、式(I)：

【化5】



(I)

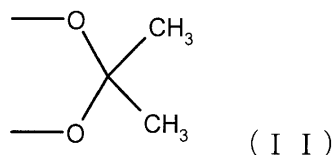
[式中、

R₄はFであり、R₃はFであり、および

【0028】

R₁およびR₂は、互いに一緒になって、式(II)：

【化6】



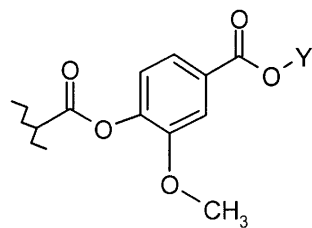
(II)

の基であり、

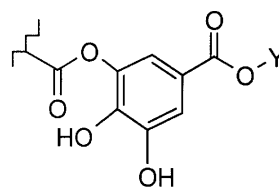
R₁、R₂、R₃およびR₄は、α位で、ステロイド構造の17、16、6および9位における炭素原子に結合しており；

【0029】

【化 7】



(I I I) または



(I V)

〔式中、

10

【 0 0 3 0 】

Yは、以下の：

- 1) $-R_5-CH(ONO_2)R_6$
- 2) $-R_5-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$
- 3) $-[(CH_2)_o-X]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)R_9$
- 4) $-[(CH_2)_o-(X)]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$

【 0 0 3 1 】

〔ここで、

R_5 は、直鎖状または分枝鎖状 $C_1\sim C_{10}$ アルキレンであり；好ましくは R_5 は、直鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキレンであり；

20

R_6 は、Hまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキルであり；好ましくは R_6 は、Hまたは $-CH_3$ であり；

それぞれの存在における R_7 および R_8 は、独立してHまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキルであり；好ましくはそれぞれの存在における R_7 および R_8 は、独立してHまたは CH_3 であり；

【 0 0 3 2 】

R_9 は、Hまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキル、好ましくは R_9 はHまたは $-CH_3$ であり；

n は、0～6の整数であり；好ましくは n は0または1であり；

o は、1～6の整数であり；好ましくは o は2～4の整数であり、より好ましくは o は1であり；

30

p は、1～6の整数であり；好ましくは p は1～4の整数であり；より好ましくは p は1または2であり；

q は、0～6の整数であり；好ましくは q は0～4であり、より好ましくは0または1であり；

X は、O、Sまたは NR_{10} （ここで、 R_{10} は、Hまたは $C_1\sim C_4$ アルキルであり；好ましくは X はOである）である；

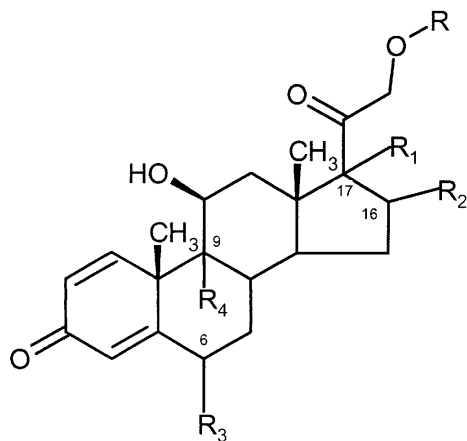
である〕から選択される〕

の化合物が提供される。

【 0 0 3 3 】

本発明のその他の態様において、式（ I ）：

【化 8】



(I)

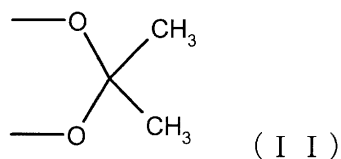
10

〔式中、

R₁およびR₂は、互いに一緒になって、式 (I I) :

【 0 0 3 4 】

【化 9】



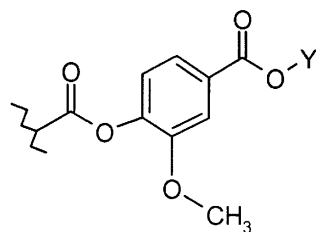
(I I)

20

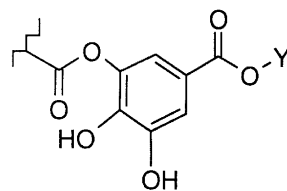
の基であり、

R₁、R₂およびR₄は、α位で、ステロイド構造の17、16および9位における炭素原子に結合しており；

【化 1 0】



(I I I) または



(I V)

30

〔式中、

【 0 0 3 5 】

Yは、以下の：

- 1) -R₅-CH(ONO₂)R₆
- 2) -R₅-CH(ONO₂)-(CR₇R₈)_n-CH(ONO₂)R₉
- 3) -[(CH₂)_o-X]_p-(CH₂)_q-CH(ONO₂)R₉
- 4) -[(CH₂)_o-(X)]_p-(CH₂)_q-CH(ONO₂)-(CR₇R₈)_n-CH(ONO₂)R₉

〔ここで、

R₅は、直鎖状または分枝鎖状C₁~C₁₀アルキレンであり；好ましくはR₅は、直鎖状C₁~C₆アルキレンであり；

【 0 0 3 6 】

R₆は、Hまたは直鎖状もしくは分枝鎖状C₁~C₆アルキルであり；好ましくはR₆は、Hまたは-CH₃であり；それぞれの存在におけるR₇およびR₈は、独立してHまたは直鎖状もしくは分枝鎖状C₁~C₆アルキルであり；好ましくはそれぞれの存在におけるR₇およびR₈は、独立してHまたはCH₃

40

50

であり；

R_9 は、Hまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは R_9 はHまたは $-CH_3$ であり；

【0037】

n は、0～6の整数であり；好ましくは n は0または1であり；

o は、1～6の整数であり；好ましくは o は2～4の整数であり、より好ましくは o は2であり；

p は、1～6の整数であり；好ましくは p は1～4の整数であり；より好ましくは p は1または2であり；

q は、0～6の整数であり；好ましくは q は0～4であり、より好ましくは0または1であり；

10

【0038】

X は、O、Sまたは NR_{10} （ここで、 R_{10} は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；好ましくは X はOである）である；

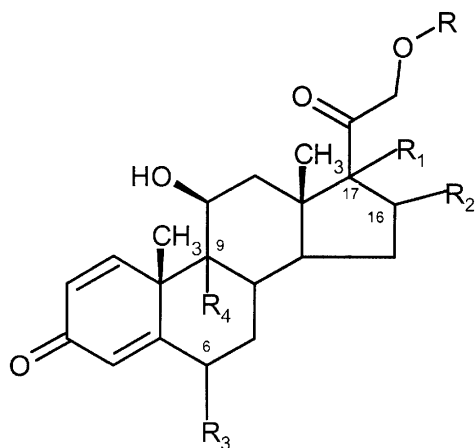
である] から選択される]

の化合物が提供される。

【0039】

本発明のその他の態様において、式（I）：

【化11】



(I)

20

30

[式中、

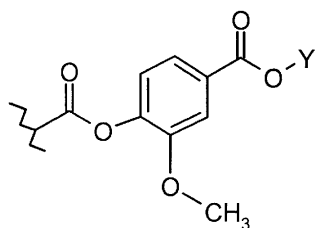
R_1 はOHであり、 R_2 は CH_3 であり、 R_3 は水素原子であり、そして R_4 はFであり、

R_1 および R_4 は、 α 位で、ステロイド構造の17および9位における炭素原子に結合しており、 R_2 は、 β 位で、ステロイド構造の16位における炭素原子に結合しており；

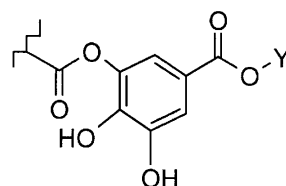
【0040】

Rは：

【化12】



(III) または



(IV)

40

[式中、

Y は、以下の：

1) $-R_5-CH(ONO_2)R_6$

2) $-R_5-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$

50

3) $-\text{[(CH}_2\text{)}_o\text{-X]}_p\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-CH(ONO}_2\text{)R}_9$

4) $-\text{[(CH}_2\text{)}_o\text{-(X)]}_p\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-CH(ONO}_2\text{)-(CR}_7\text{R}_8\text{)}_n\text{-CH(ONO}_2\text{)R}_9$

【0041】

[ここで、

R_5 は、直鎖状または分枝鎖状 $C_1\sim C_{10}$ アルキレンであり；好ましくは R_5 は、直鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキレンであり；

R_6 は、Hまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキルであり；好ましくは R_6 は、Hまたは $-\text{CH}_3$ であり；

【0042】

それぞれの存在における R_7 および R_8 は、独立してHまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキルであり；好ましくはそれぞれの存在における R_7 および R_8 は、独立してHまたは CH_3 であり；

R_9 は、Hまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキル、好ましくは R_9 はHまたは $-\text{CH}_3$ であり；

n は、0～6の整数であり；好ましくは n は0または1であり；

【0043】

o は、1～6の整数であり；好ましくは o は2～4の整数であり、より好ましくは o は2であり；

p は、1～6の整数であり；好ましくは p は1～4の整数であり；より好ましくは p は1または2であり；

q は、0～6の整数であり；好ましくは q は0～4であり、より好ましくは0または1であり；

X は、O、Sまたは NR_{10} （ここで、 R_{10} は、Hまたは $C_1\sim C_4$ アルキルであり；好ましくは X はOである）；

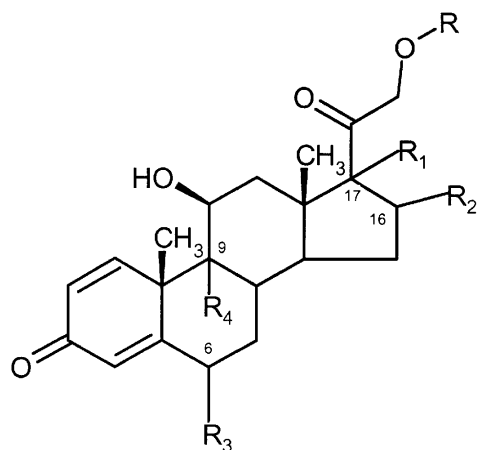
である] から選択される]

の化合物が提供される。

【0044】

本発明のその他の態様において、式（I）：

【化13】



(I)

[式中、

R_1 はOHであり、 R_2 は CH_3 であり、 R_3 は水素原子であり、そして R_4 はClであり、 R_1 および R_4 は、 α 位で、ステロイド構造の17および9位における炭素原子に結合しており、 R_2 は、 β 位で、ステロイド構造の16位における炭素原子に結合しており；

【0045】

R は：

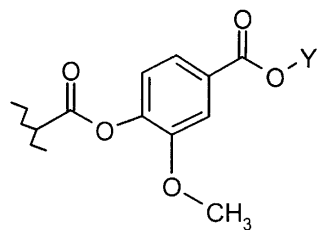
10

20

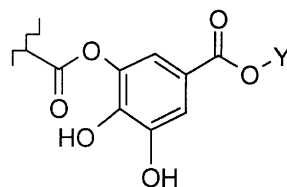
30

40

【化 1 4】



(I I I) または



(I V)

〔式中、

10

【 0 0 4 6 】

Yは、以下の：

- 1) $-R_5-CH(ONO_2)R_6$
- 2) $-R_5-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$
- 3) $-[(CH_2)_o-X]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)R_9$
- 4) $-[(CH_2)_o-(X)]_p-(CH_2)_q-CH(ONO_2)-(CR_7R_8)_n-CH(ONO_2)R_9$

【 0 0 4 7 】

〔ここで、

R_5 は、直鎖状または分枝鎖状 $C_1\sim C_{10}$ アルキレンであり；好ましくは R_5 は、直鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキレンであり；

20

R_6 は、Hまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキルであり；好ましくは R_6 は、Hまたは $-CH_3$ であり；

それぞれの存在における R_7 および R_8 は、独立してHまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキルであり；好ましくはそれぞれの存在における R_7 および R_8 は、独立してHまたは CH_3 であり；

【 0 0 4 8 】

R_9 は、Hまたは直鎖状もしくは分枝鎖状 $C_1\sim C_6$ アルキル、好ましくは R_9 はHまたは $-CH_3$ であり；

n は、0～6の整数であり；好ましくは n は0または1であり；

o は、1～6の整数であり；好ましくは o は2～4の整数であり、より好ましくは o は2であり；

30

p は、1～6の整数であり；好ましくは p は1～4の整数であり；より好ましくは p は1または2であり；

q は、0～6の整数であり；好ましくは q は0～4であり、より好ましくは0または1であり；

X は、O、Sまたは NR_{10} （ここで、 R_{10} は、Hまたは $C_1\sim C_4$ アルキルであり；好ましくは X はOである）；

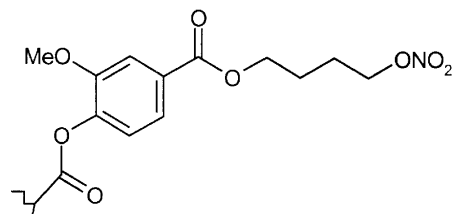
である〕から選択される〕

の化合物が提供される。

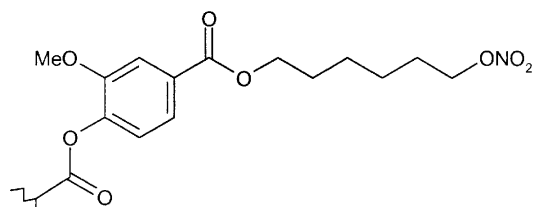
【 0 0 4 9 】

好ましい R は：

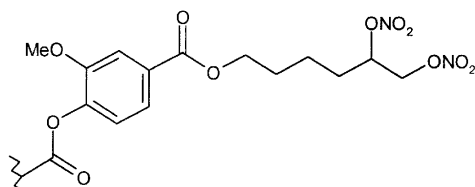
【化 1 5 - 1】



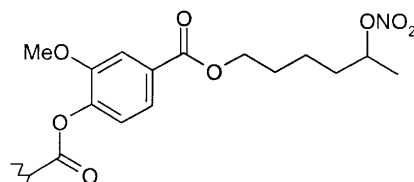
(I I I a)



(I I I b)



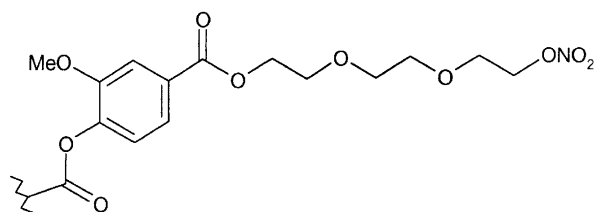
(I I I c)



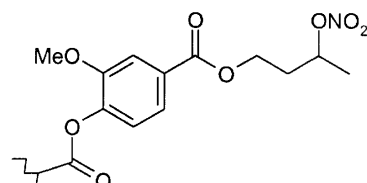
(I I I d)

【 0 0 5 0】

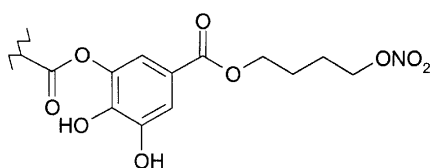
【化 1 5 - 2】



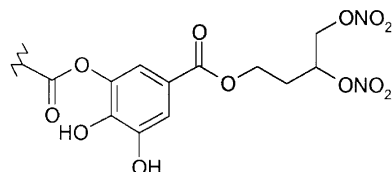
(I I I e)



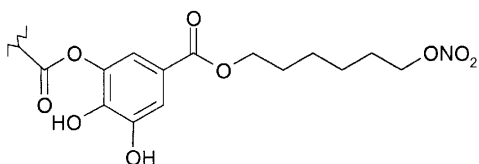
(I I I f)



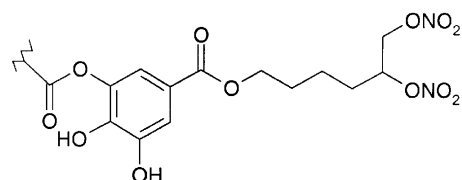
(I V a)



(I V b)



(I V c)



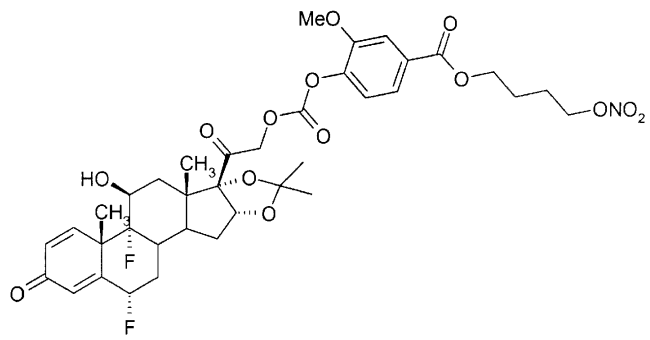
(I V d)

である。

【 0 0 5 1】

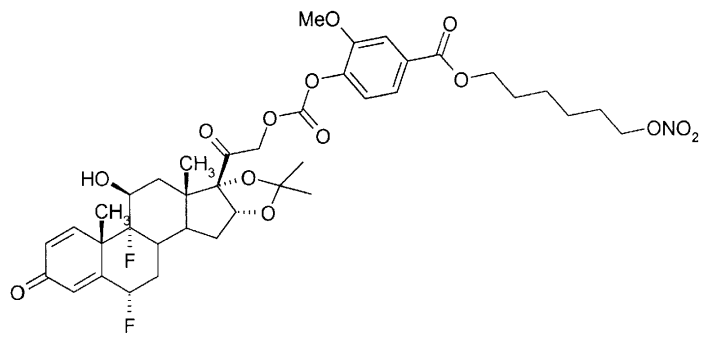
本発明のその他の態様において、以下の群：

【化 1 6 - 1】



(1)

10

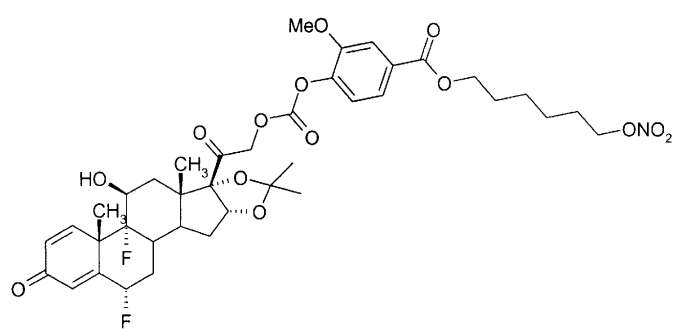


(2)

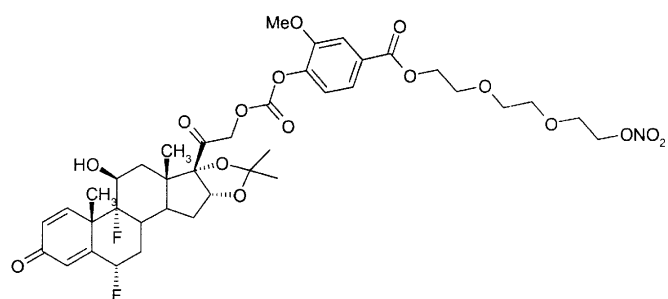
20

【 0 0 5 2】

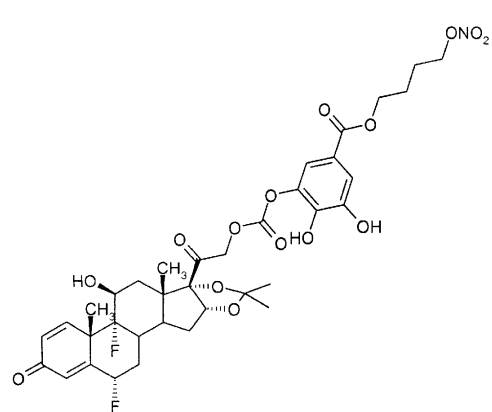
10



20



30

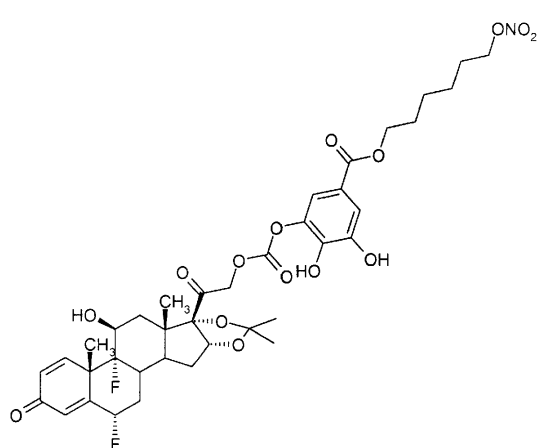


Chemical structure of compound 10, a complex steroid derivative. It features a steroid core with a ketone at C3, a hydroxyl group at C14, and a methyl group at C13. A complex side chain is attached at C17, including an acetal, a methyl group, and a long chain ending in a di-nitroethyl ester group.

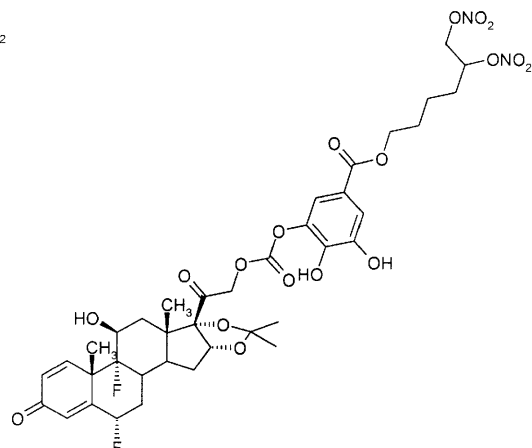
40

【 0 0 5 3 】

【化 1 6 - 3】

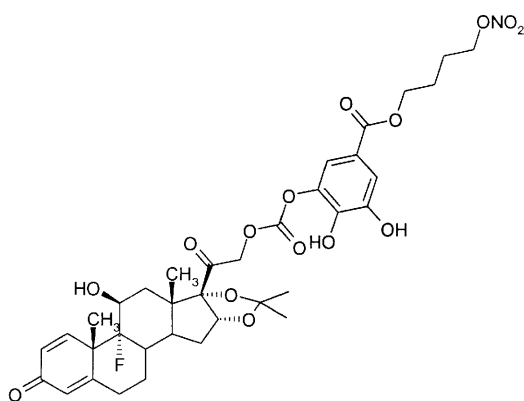


(8)

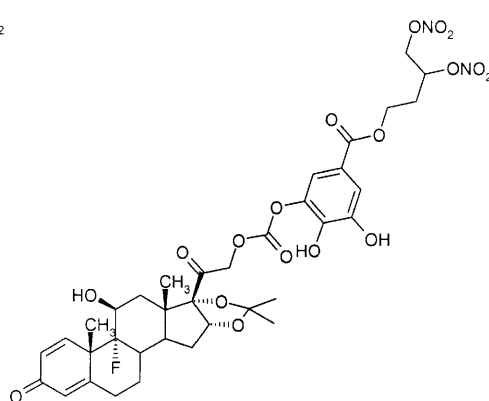


(9)

10

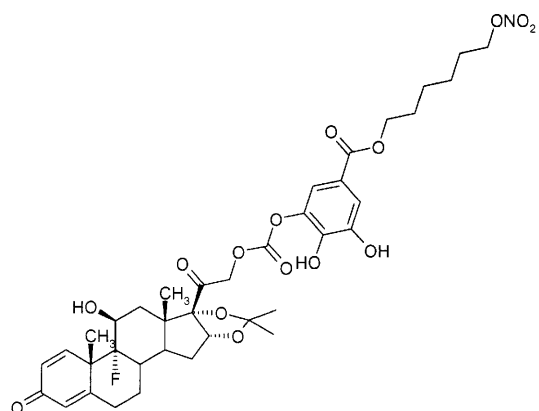


(10)

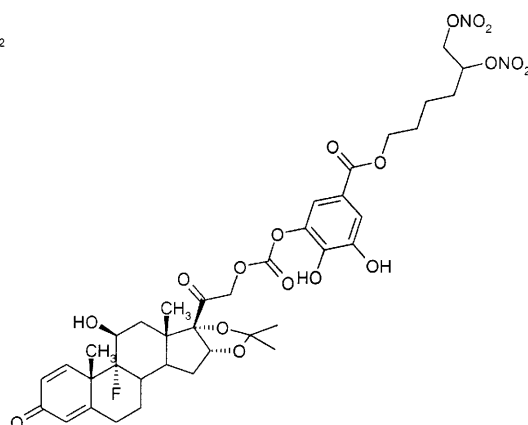


(11)

20



(12)



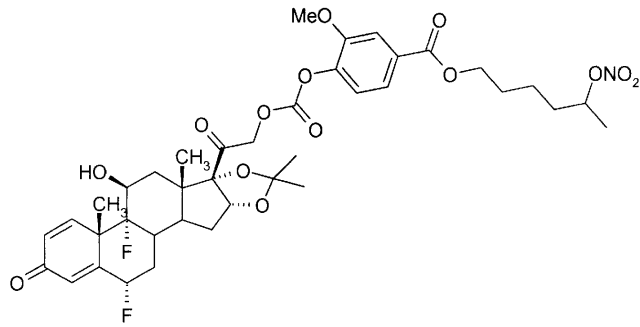
(13)

30

40

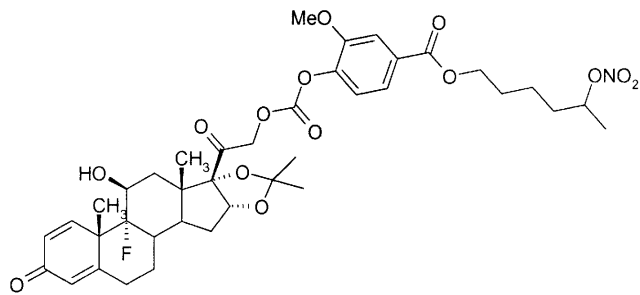
【0054】

【化 1 6 - 4】



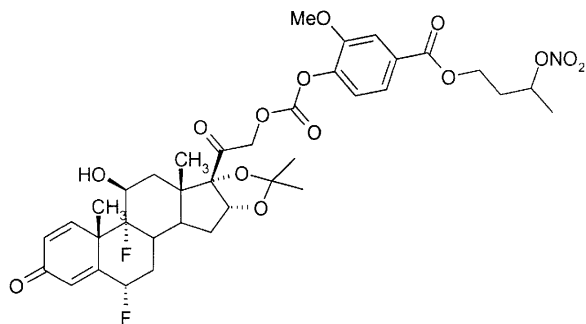
(14)

10



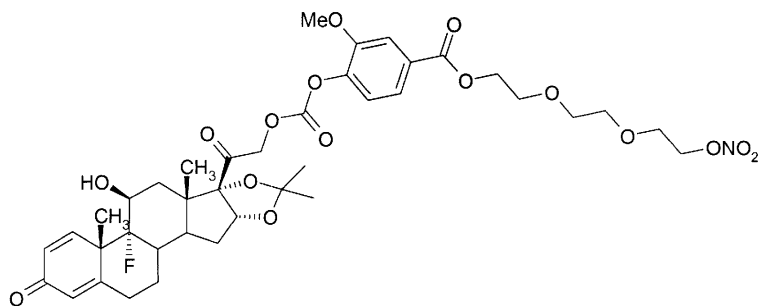
(15)

20



(16)

30



(17)

40

から選択される化合物が提供される。

【0055】

本発明のその他の態様において、炎症性疾患を治療するための式（I）の化合物が提供される。

本発明のその他の態様において、眼疾患、特に糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、加齢黄斑変性症および網膜のその他の疾患ならびに黄斑を治療するための式（I）の化合物が提供される。好ましい化合物は、上記の式（I）の化合物である。

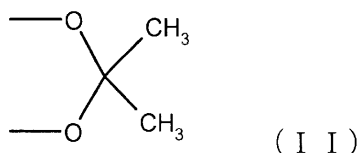
50

【0056】

本発明のその他の態様において、糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、加齢黄斑変性症、および網膜のその他の疾患ならびに黄斑、特に糖尿病性黄斑浮腫の予防における、または治療における使用のための、 R_1 および R_2 が、互いに一緒になって、式（I）：

【0057】

【化17】



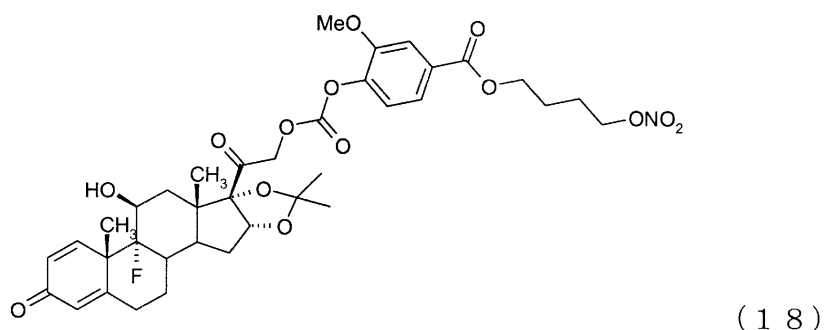
10

の基であり、

R_4 がFであり、 R_3 が水素原子であり、そしてRは、Yが $-R_5-CH(ONO_2)R_6$ であり、 R_6 がHである式（I I I）の化合物である式（I）の化合物を含む、式（I）の化合物が提供される。好ましい化合物は、式（18）

【0058】

【化18】



20

の化合物である。

30

【0059】

本発明のさらにその他の態様において、式（I）の化合物および／またはその塩もしくは立体異性体の医薬的有効量ならびに少なくとも硝子体内投与または眼窩周囲投与のために好適な形態にある眼科的に許容な賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0060】

用語「賦形剤」は、本発明の化合物（類）以外のいかなる成分を説明するために本明細書中で用いられている。賦形剤の選択は、例えば特定の投与方法、安定性に対する賦形剤の効果および投与形態の特性のような因子に多いに依存する。

【0061】

本発明のその他のさらなる態様において、本発明の化合物が、眼科的に許容なビヒクルにおける懸濁液またはエマルジョンとして投与される医薬組成物が提供される。

40

【0062】

医薬的用途のために意図される本発明の化合物は、結晶質または非晶質の製品として投与され得る。医薬的用途のために意図される本発明の化合物は、単独でまたは本発明の1以上の他の化合物との組み合わせで投与され得る。

【0063】

糖尿病性黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、黄斑変性症、加齢黄斑変性症および網膜のその他の疾患ならびに黄斑の治療または予防のための薬剤としての本発明の化合物の有用性は、従来のアッセイにおける化合物の活性により実証された。

【0064】

50

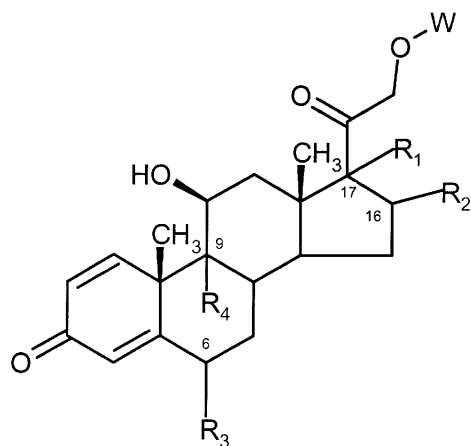
合成法

1) 一般式 (I) の化合物 (ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、上記で定義したとおりであり、基 R は、式 (III) および (IV) (ここで、 Y は、上記で定義したとおりである) において定義したとおりである) の化合物は:

【0065】

1.1) 式 (V):

【化19】



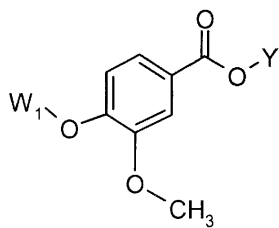
(V)

[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は、上記で定義したとおりであり、 W は、 H または $C(=O)-Cl$ である]

の化合物を、式 (VII) または (VIII):

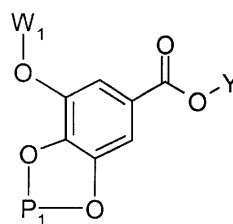
【0066】

【化20】



(VII)

または



(VIII)

[式中、 Y は、上記で定義したとおりであり、

【0067】

W_1 は、 W が $-C(=O)-Cl$ である場合には H であるか、または

W_1 は、 W が H である場合には $-C(=O)-Cl$ もしくは $-CO-O-R_a$ (ここで、 R_a は、ペンタフルオロフェニルまたは4-ニトロフェニルである) であり、 P_1 は、is a ジオール保護基、例えばアセタール、例えばp-メトキシベンジリデン、ブチリデンおよびT. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980、第2版に記載されているものである]

の化合物と反応させることにより得ることができる。

【0068】

1.1.a) 式 (VII) または (VIII) (ここで、 W_1 は $-C(=O)-Cl$ である) の化合物との、式 (V) (ここで、 W は H である) の化合物の反応、または

式 (VII) または (VIII) (ここで、 W_1 は H である) の化合物との、式 (V) (ここで、 W は $-C(=O)-Cl$ である) の化合物の反応は、有機塩基、例えばN,N-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、トリエチルアミン、ピリジンの存在下を実施され得る。反応は、不活性な有機溶媒、例えばN,N'-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンゼン、ト

10

20

30

40

50

ルエン、ジオキサン、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度におけるポリハロゲン化脂肪族炭化水素中で実施される。反応は、時間範囲30分～36時間以内で完了する。

【0069】

1.1.b) 式(VII)または(VIII)(ここで、 W_1 は $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_a$ (ここで、 R_a は上記で定義したとおりである)である)の化合物との、式(V)(ここで、 W は H である)の化合物の反応は、触媒、例えばDMAPの存在下またはDMAPおよびルイス酸、例えば $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ もしくは $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ の存在下を実施され得る。反応は、不活性な有機溶媒、例えば $\text{N,N}'$ -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度におけるポリハロゲン化脂肪族炭化水素中で実施される。反応は、時間範囲30分～36時間以内で完了する。

10

【0070】

1.2) T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980、第2版に記載の方法に従って、工程1.1.a)または1.1.b)で得られる化合物を任意に脱保護する。テトラヒドロフラン中の塩酸は、アセタール保護基を除去するために好ましい方法である。

【0071】

式(V)の化合物の製造

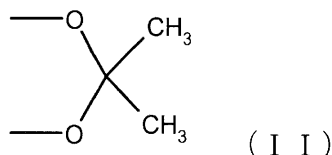
2) 式(V)の化合物(ここで:

- W は H であり、 R_1 は OH であり、 R_2 は CH_3 であり、 R_3 は水素原子であり、 R_4 は F または Cl であり;

20

- または W は H であり、 R_3 は水素原子もしくは F であり、 R_4 は F であり、かつ R_1 および R_2 は、一緒になって式(II):

【化21】



の基である)の化合物は、市場で入手できる。

30

【0072】

2.1)

式(V)の化合物(ここで、 W は $-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$ または $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_a$ であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は上記で定義したとおりである)は、対応する市販の式(V)の化合物(ここで、 W は H である)から、文献で公知の方法を用いて得ることができる。

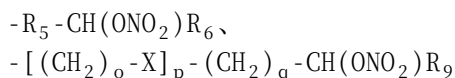
式(VII)または(VIII)の化合物の製造

【0073】

3) 式(VII)または(VIII)の化合物(ここで、 W_1 は H であり、 P_1 は上記で定義したとおりであり、そして

Y は:

40

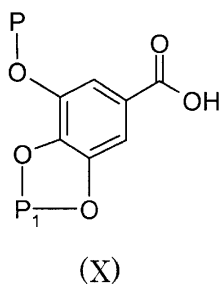
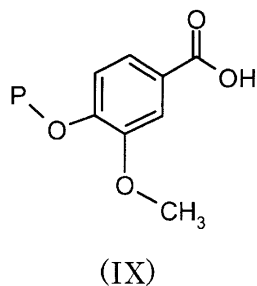


(ここで、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 o 、 p および q は、上記で定義したとおりである)である)は、以下のようにして製造され得る:

【0074】

3.1.a) 式(IX)または(X):

【化 2 2】

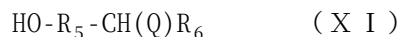


10

[式中、Pはヒドロキシ保護基、例えばシリルエーテル類、例えばトリメチルシリルもしくはtert-ブチル-ジメチルシリルまたはトリチルおよびT. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press、1980、第2版に記載されたものであり、P₁は上記のとおりである]

【0075】

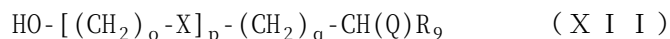
の化合物を、縮合剤、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド 塩酸塩(EDAC)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)の存在下、任意の塩基、例えばDMAPの存在下に、式(X I)または(X I I)：



【0076】

20

または



(ここで、R₅、R₆、R₉、o、pおよびqは上記で定義したとおりであり、QはONO₂またはQ₁(ここで、Q₁は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシル基またはトシル基である)である)の化合物と反応させることによる。

【0077】

反応は、不活性な有機溶媒、例えばN,N'-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、-20℃～50℃の温度におけるポリハロゲン化脂肪族炭化水素中で実施される。反応は、時間範囲30分～36時間以内で完了する；

【0078】

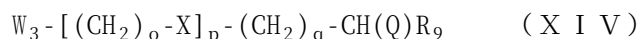
30

3.1.b) 上記のと通りの式(I X)または(X)の化合物を、有機塩基、例えば1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルアミンまたは無機塩基、例えば炭酸もしくは水酸化アルカリ、炭酸カリウム、炭酸セシウムの存在下、不活性な有機溶媒、例えばN,N'-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、アセトニトリル、-20℃～40℃好ましくは5℃～25℃の温度におけるポリハロゲン化脂肪族炭化水素中で、式(X I I I)または(X I V)：



【0079】

または



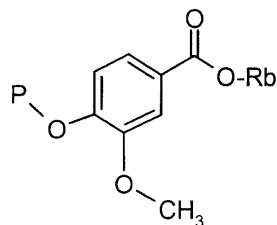
40

(ここで、R₅、R₆、R₉、o、p、q および Q は上記で定義したとおりであり、そしてW₃はCl、BrまたはIである)の化合物と反応させることによる。反応は、時間範囲1～8時間以内に完了する。W₃が、塩素または臭素の間から選択される場合には、反応はヨウ素塩、例えばKIの存在下を実施される。

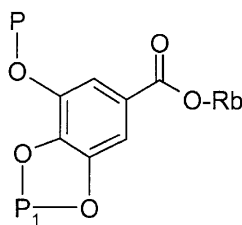
【0080】

3.1.c) 式(I X a)または(X a)：

【化 2 3】



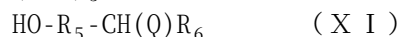
(IX a)



(X a)

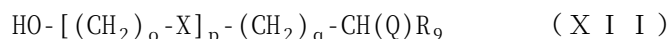
10

[式中、PおよびP₁は上記で定義したとおりであり、R_bはペンタフルオロフェニル、4-ニトロフェニルまたはt-(N-スクシイミジル)である]
 の化合物を、触媒、例えばDMAPの存在下またはDMAPおよびルイス酸、例えばSc(OTf)₃もしくはBi(OTf)₃の存在下に、式(X I)または(X I I)：



【0081】

または



(ここで、R₅、R₆、R₉、o、pおよびqは上記で定義したとおりである)
 の化合物と反応させることによる。

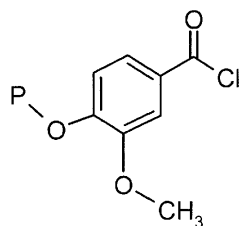
20

反応は、不活性な有機溶媒、例えばN,N'-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、-20℃～40℃の温度におけるポリハロゲン化脂肪族炭化水素中で実施される。反応は、時間範囲30分～36時間以内で完了する。

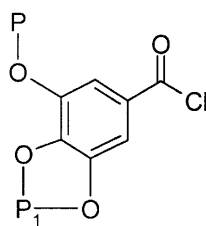
【0082】

3.1.d) 式(IX b)または(X b)：

【化 2 4】



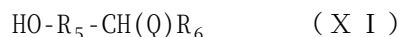
(IX b)



(X b)

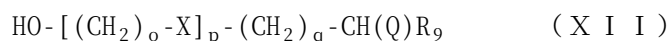
30

[式中、PおよびP₁は上記で定義したとおりである]
 の化合物を、有機塩基、例えばN,N'-ジメチルアミノピリジン (DMAP)、トリエチルアミンまたはピリジンの存在下に、式(X I)または(X I I)：



【0083】

または



(ここで、R₅、R₆、R₉、o、p、qおよびQは上記で定義したとおりである)
 の化合物と反応させることによる。

40

反応は、不活性な有機溶媒、例えばN,N'-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジオキサンまたは-20℃～40℃の温度におけるポリハロゲン化脂肪族炭化水素中で実施される。反応は、時間範囲30分～36時間以内で完了する。

【0084】

3.2) 工程3.1.a)～3.1.d)において得られた化合物(ここで、QはQ₁である)を、好適な有機溶媒、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン

50

、酢酸エチル、DMF中、ナイトレート源、例えば硝酸銀、硝酸リチウム、硝酸ナトリウム、硝酸カリウム、硝酸マグネシウム、硝酸カルシウム、硝酸鉄、硝酸亜鉛または硝酸テトラアルキルアンモニウム（ここで、アルキルはC₁-C₁₀アルキルである）と反応させることによる。反応は暗闇中、室温～溶媒の沸点の温度で実施した。

【0085】

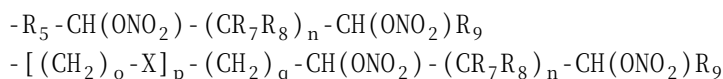
あるいは、AgNO₃との反応は、アセトニトリルまたはTHFのような溶媒中、約100～180℃の範囲の温度で、時間範囲約1～60分間超音波照射下に行われ得る。好ましいナイトレート源は、硝酸銀であり、そして

【0086】

3.3) T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980、第2版に記載の方法に従って、ヒドロキシ保護基Pを任意に除去する。フッ素イオンは、シリルエーテル基を除去するための好ましい方法である。

【0087】

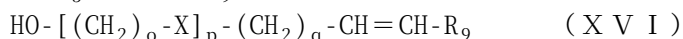
4) 式(VII)または(VIII)の化合物（ここで、W₁はHであり、P₁は上記で定義したとおりであり、そしてYは、



（ここで、R₅、R₉、R₇、R₈、o、pおよびqは上記で定義したとおりであり、nは0である）である）は、以下のようにして製造され得る：

【0088】

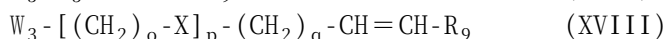
4.1.a) 3.1.a)に記載の方法に従って、上記の式(IX)または(X)の化合物を、式(XV)または(XVI)：



（ここで、R₅、o、p、q、XおよびR₉は上記で定義したとおりである）の化合物と反応させることによる；

【0089】

4.1.b) 3.1.b)に記載の方法に従って、上記の式(IX)または(X)の化合物を、式(XVII)または(XVIII)：

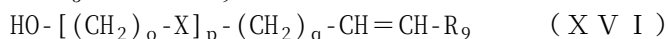


（ここで、R₅、o、p、q、XおよびR₉は上記で定義したとおりであり、W₃はCl、BrまたはIである）

の化合物と反応させることによる；

【0090】

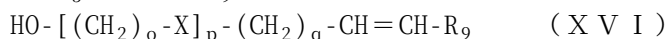
4.1.c) 3.1.c)に記載の方法に従って、上記の式(IXa)または(Xa)の化合物を、式(XV)または(XVI)：



（ここで、R₅、o、p、q、XおよびR₉は上記で定義したとおりである）の化合物と反応させることによる；

【0091】

4.1.d) 3.1.d)に記載の方法に従って、上記の式(IXb)または(Xb)の化合物を、式(XV)または(XVI)：



（ここで、R₅、o、p、q、XおよびR₉は上記で定義したとおりである）の化合物と反応させることによる；

【0092】

10

20

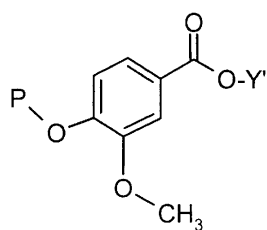
30

40

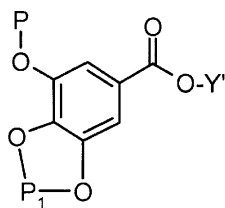
50

4.2.a) 式(VIIA)または(VIIIA) :

【化25】



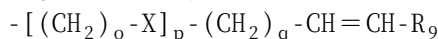
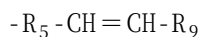
(VIIA)



(VIIIA)

10

[式中、PおよびP₁は上記で定義したとおりであり、そしてY'は :



【0093】

(ここで、R₅、o、p、qおよびR₉は上記で定義したとおりである)である]

の化合物を、好適な有機溶媒、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、酢酸エチルまたはDMF中、ヨウ素の存在下、ナイトレート源、例えば硝酸銀と反応させることによる。反応は暗闇中、室温〜溶媒の沸点の温度で実施した。あるいは、反応は、アセトニトリルまたはTHFのような溶媒中、約100〜180℃の範囲の温度で、時間範囲約1〜60分間超音波照射下に行われ得る。

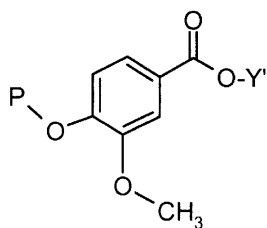
20

あるいは、

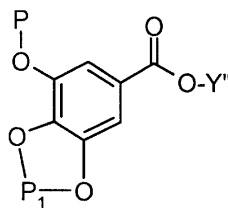
【0094】

4.2.b) 式(VIIB)または(VIIIB) :

【化26】



(VIIB)



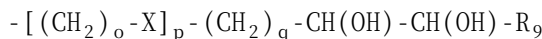
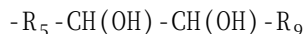
(VIIIB)

30

[式中、PおよびP₁は上記で定義したとおりであり、そして

【0095】

Y''は :



(ここで、R₅、o、p、qおよびR₉は上記で定義したとおりである)である]

の化合物得るために、-20℃〜30℃、好ましくは-5℃〜5℃の温度で、水/tert-ブタノール混合物中Admix-αまたはAdmix-βのようなシャープレス不斉ジヒドロキシ化のための試薬を用い、式(VIIA)または(VIIIA)の化合物の二重結合のジヒドロキシ化による。反応は、時間範囲1〜24時間以内で完了する。

40

【0096】

4.3) 工程4.2.b)で得られた化合物を、文献で周知の方法に従って、-50℃〜0℃の温度範囲で、好適な有機溶媒、例えば塩化メチレン中の硝酸および無水酢酸と反応させることによる。

【0097】

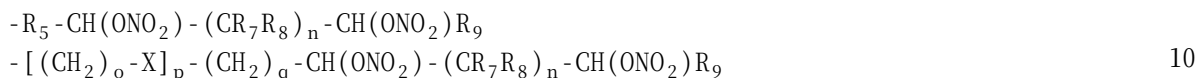
50

4.4) T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980、第2版に記載されているように、工程4.2.a)または4.3)で得られた化合物を、任意に脱保護する。フッ素イオンは、シリルエーテル基を除去するための好ましい方法である。

【0098】

5) 式(VII)または(VIII) (ここで、 W_1 はHであり、 P_1 は上記で定義したとおりであり、そして

Yは、

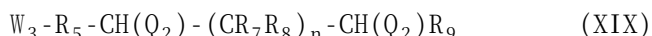


(ここで、 R_5 、 R_9 、 R_7 、 R_8 、 o 、 p および q は上記で定義したとおりであり、 n は1~6の整数である)である)

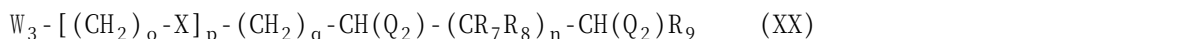
の化合物は、以下のようにして製造され得る：

【0099】

5.1) 3.1.b)に記載の方法に従って、上記のように式(IX)または(X)の化合物を、式(XIX)または(XX)：



または



(ここで、 R_5 、 R_9 、 R_7 、 R_8 、 n 、 o 、 p および q は、上記で定義したとおりであり、 Q_2 は ONO_2 またはOHであり、 W_3 はCl、BrまたはIである)

の化合物と反応させることによる；

【0100】

5.2) 工程5.1)で得られた化合物(ここで、 Q はOHである)を、4.3)に記載の方法に従って、ナイトレート源と反応させることによる；

5.3) 3.3)に記載の方法に従って、ヒドロキシ保護基Pを任意に除去する。

化合物類(IX)、(IXa)、(IXb)、(X)、(Xa)および(Xb)の製造

【0101】

6) 式(IX)、(IXa)、(IXb)、(X)、(Xa)および(Xb) (ここで、 P 、 P_1 および R_b は上記のとおりである)の化合物類は、文献で公知の方法に従って、市販のバニリン酸または没食子酸を出発して製造され得る。 30

【0102】

化合物類(XI)~(XV)の製造

6.1) 式(XI)~(XV) (ここで、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 o 、 p 、 q および W_3 は上記で定義したとおりであり、 Q は Q_1 (ここで、 Q_1 は上記で定義したとおりである)である)の化合物類は、市販されているか、または文献で公知の方法に従って、得ることができる。

【0103】

6.2) 式(XI)~(XV) (ここで、 R_5 、 R_6 、 R_9 、 o 、 p 、 q および W_3 は上記で定義したとおりであり、 Q は ONO_2 である)の化合物類は、上記のようにナイトレート源との反応により、 Q が Q_1 である対応する化合物類から得ることができる。 40

【0104】

6.3) 式(XV)~(XX) (ここで、 W_3 、 R_5 、 R_9 、 R_7 、 R_8 、 n 、 o 、 p および q は上記で定義したとおりである)の化合物類は、市販されているか、または文献で公知の方法に従って得ることができる。

【実施例】

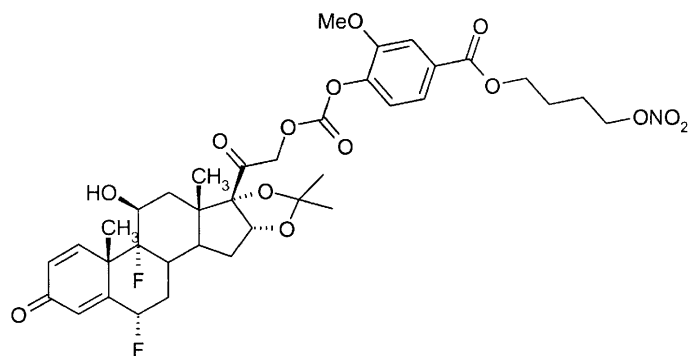
【0105】

実施例1 - (化合物(1))

4-(ニトロオキシ)ブチル 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-16,17-(1-メチルエチリデンビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イ 50

ル)-2-オキシエトキシ)カルボニルオキシ)-3-メトキシベンゾエートの合成

【化27】

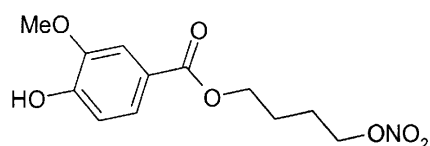


10

【0106】

A) 4-(ニトロオキシ)ブチル 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート

【化28】



20

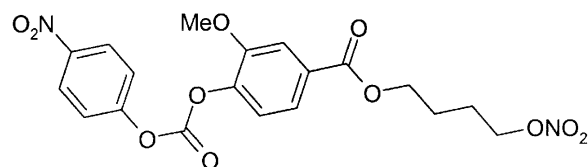
バニリン酸(5.0 g、29.73 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)溶液に、炭酸セシウム(9.68 g、29.73 mmol)を加えた。反応物を0℃で冷却し、1-ブromo-4-(ニトロオキシ)ブタンの20%ジクロロメタン溶液(29.45 g)を添加した。反応物を室温で69時間攪拌した。この混合物をNaH₂PO₄の5%水溶液に注ぎ込み、ジエチルエーテルで抽出(3×70ml)した。有機層を水(70 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(Biotage System、Cartridge column FLASH 65+M (商品名) K P-Sil、溶出剤：濃度勾配n-ヘキサン/酢酸エチル 95/5 (500 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1までの間に4000 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1 (500 ml))により精製した。生成物(5.88 g)を得た。

30

【0107】

B) 4-(ニトロオキシ)ブチル-3-メトキシ-4-((4-ニトロフェノキシ)カルボニルオキシ)ベンゾエート

【化29】



40

0℃で冷却した化合物A(2.94 g、10.30 mmol)のジクロロメタン(50 ml)溶液に、ピリジン(1.01 ml、10.30 mmol)およびp-ニトロフェニル クロロホルメート(2.07 ml、10.30 mmol)を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。この混合物を、1M HCl水溶液(2×50ml)で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(Biotage System、Cartridge column FLASH 65+M (商品名) KP-Sil、溶出剤：濃度勾配n-ヘキサン/酢酸エチル 93/7 (500 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1までの間に4000 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1 (500 ml))により精製した。生成物(3.50 g)を得た。

【0108】

C) 4-(ニトロオキシ)ブチル 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-ジフルオロ-1

50

1-ヒドロキシ-16,17-16,17-(1-メチルエチリデンビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)カルボニルオキシ)-3-メトキシベンゾエート

化合物B(1.00 g、2.28 mmol)のクロロホルム(30 ml)溶液に、スカンジウム トリフレート(0.10 g、0.22 mmol)およびDMAP (0.54 g、4.56 mmol)を加えた。反応物を0℃で冷却し、フルオシノロンアセトニド(0.99 g、2.28 mmol)を加えた。反応物を室温で28時間攪拌した。この混合物をジクロロメタン(30 ml)で希釈し、5%NaH₂PO₄で洗浄し、次いで炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(Biotage System、column FLASH 40+M (商品名) KP-Sil、溶出剤：濃度勾配n-ヘキサン/酢酸エチル 9/1 (200 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 3/7までの間に2000 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 3/7 (600 ml))により精製した。生成物(0.29 g)を得た。

【0109】

生成物をn-ヘキサン/酢酸エチルにより結晶化した。

M.p. = 199-200℃

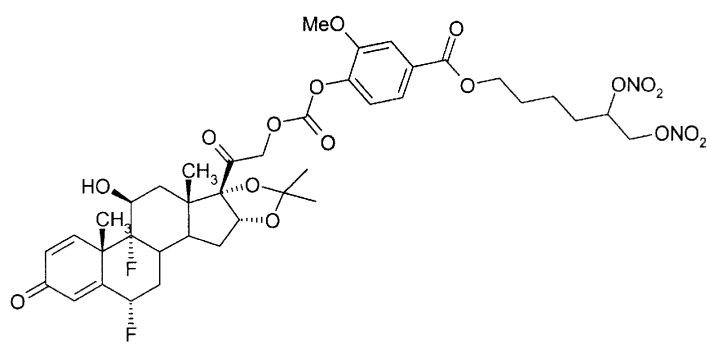
¹H-NMR : (DMSO)、δ : 7.65 (2H, d) ; 7.38 (1H, d) ; 7.27 (1H, d) ; 5.60 (1H, dm) ; 5.50 (1H, s) ; 5.35 (2H, m) ; 4.60 (2H, t) ; 4.35 (2H, t) ; 4.20 (1H, m) ; 3.89 (3H, s) ; 2.75-2.50 (2H, m) ; 2.25 (1H, m) ; 2.00 (2H, m) ; 1.90-1.30 (13H, m) ; 1.15 (3H, s) ; 0.83 (3H, s) .

【0110】

実施例2 - (化合物(3))

5,6-ビス(ニトロオキシ)ヘキシル 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)カルボニルオキシ)-3-メトキシベンゾエートの合成

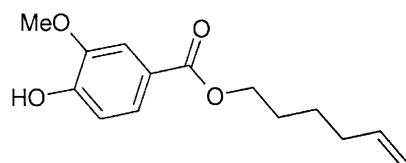
【化30】



【0111】

D) ヘキサ-5-エニル 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート

【化31】

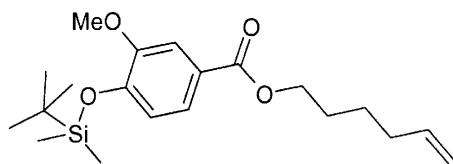


バニリン酸(0.6 g、3.56 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(7 ml)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.93 ml、5.35 mmol)および6-ブロモヘキサ-1-エン(0.71 ml、5.35 mmol)を加えた。反応物を50℃で8時間攪拌した。真空下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(Biotage System、column FLASH 40+M (商品名) KP-Sil、溶出剤：

濃度勾配n-ヘキサン/酢酸エチル 95/5 (200 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 7/3 までの間に2000 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 3/7 (400 ml))により精製した。生成物(0.59 g)を得た。

【0112】

E) ヘキサ-5-エニル 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メトキシベンゾエート
【化32】



10

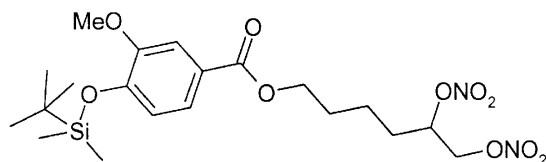
化合物D(1.16 g、4.64 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)溶液に、イミダゾール(1.18 g、17.40 mmol)およびtert-ブチルジメチルクロロシラン(1.31 g、8.7 mmol)を加えた。反応物を室温で12時間攪拌した。この混合物を水(50 ml)に注ぎ込み、ジエチルエーテルで抽出(3×50ml)した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(Biotage System、column FLASH 40+M (商品名) KP-Sil、溶出剤：n-ヘキサン/酢酸エチル 95/5)により精製した。生成物(1.56 g)を得た。

【0113】

F) 5,6-ビス(ニトロオキシ)ヘキシル-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メトキシベンゾエート

20

【化33】



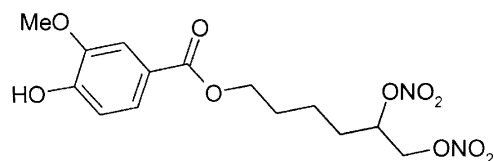
化合物E(1.4 g、3.97 mmol)のアセトニトリル(30 ml)溶液に、硝酸銀(0.8 g、4.77 mmol)を加えた。反応物を-15℃で冷却し、ヨウ素(1.21 g、4.77 mmol)を加えた。反応物を-15℃で20分間攪拌した。温度を25℃に上昇させ、ヨウ素(2.7 g、15.9 mmol)を加えた。超音波照射下で反応物を100℃に60分間加熱した。得られた混合物を冷却し、ろ過し、溶媒を減圧かで除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(Biotage System、column FLASH 40+M (商品名) KP-Sil、溶出剤：濃度勾配n-ヘキサン/酢酸エチル 9/1 (400 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 7/3 までの間に2000 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 7/3 (400 ml))により精製した。生成物(1.19 g)を得た。

30

【0114】

G) 5,6-ビス(ニトロオキシ)ヘキシル 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート

【化34】



40

-0℃で冷却した化合物F(1.19 g、2.43 mmol)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に、テトラブチルアンモニウムフロリドの1Mテトラヒドロフラン(2.43 ml、2.43 mmol)を加えた。反応物を0℃で20分間攪拌した。この混合物を5%NaH₂PO₄ 水溶液中に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出(3×50ml)した。有機層を、水(50 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (Biotage System、column FLASH 4

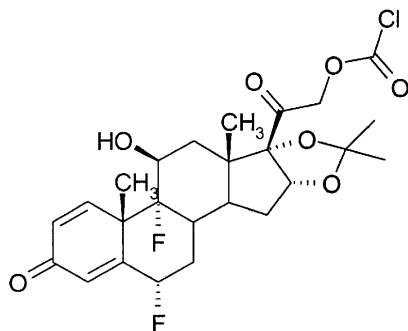
50

0+M (商品名) KP-Sil、溶出剤：濃度勾配n-ヘキサン/酢酸エチル 9/1 (200 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1 までの間に1000 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1 (200 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 4/6 までの間に200 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 4/6 (400 ml))により精製した。生成物(0.9 g)を得た。

【0115】

H) 2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ [a]フェナントレン-17-イル)-2-オキシエチル カルボノクロリダート

【化35】



N₂下、0℃で冷却したフルオシノロンアセトニド(1.2 g、2.65 mmol)のテトラヒドロフラン(24 ml)溶液に、ホスゲンの20%トルエン溶液(5.58 ml、10.6 mmol)を加えた。反応物を0℃で30分間、そして室温で12時間攪拌した。過剰のホスゲンを40℃で45分間加熱することにより除去した。真空下で溶媒を留去した。粗生成物を精製せずに次の工程で用いた。

【0116】

I) 5,6-ビス(ニトロオキシ)ヘキシル 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキシエトキシ)カルボニルオキシ)-3-メトキシベンゾエート

化合物H(0.56 g、1.09 mmol)のジクロロメタン(24 ml)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.21 ml、1.2 mmol)を加えた。反応物を0℃で冷却し、化合物G(0.45 g、1.2 mmol)のジクロロメタン(3 ml)溶液を加えた。反応物を室温で12時間攪拌した。真空下で溶媒を留去した。残渣フラッシュクロマトグラフィ(Biotage System、column FLASH 40+M (商品名) KP-Sil、溶出剤：濃度勾配 n-ヘキサン/酢酸エチル 8/2 (200 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 2/8 までの間に2400 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 2/8 (400 ml))により精製した。生成物(0.67 g)を得た。

【0117】

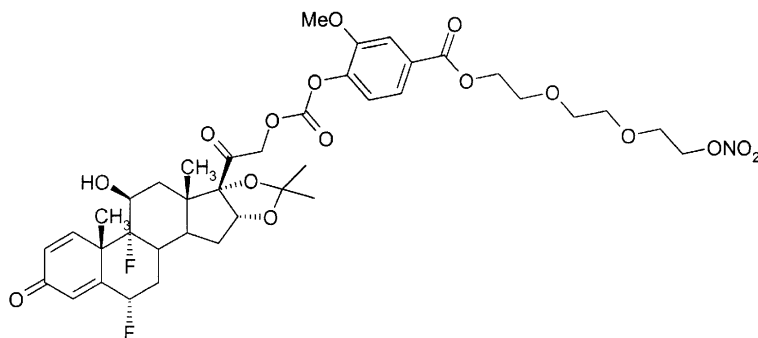
¹H-NMR：(CDCl₃)、δ：7.70 (2H、d)；7.30 (1H、d)；7.07 (1H、d)；6.45 (1H、s)；6.38 (1H、dd)；5.52-5.28 (2H、m)；5.16-4.91 (2H、dd)；5.04 (1H、d)；4.74 (1H、dd)；4.50 (1H、m)；4.43-4.35 (3H、m)；3.95 (3H、s)；2.60-2.10 (4H、m)；1.90-1.47 (16H、m)；1.25 (3H、s)；0.95 (3H、s)。

【0118】

実施例3 (化合物(5))

2-(2-(2-(ニトロオキシ)エトキシ)エトキシ)エチル 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキシエトキシ)カルボニルオキシ)-3-メトキシベンゾエートの合成

【化 3 6】



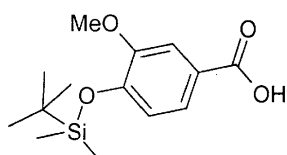
(5)

10

【0119】

J) 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メトキシ安息香酸

【化 3 7】



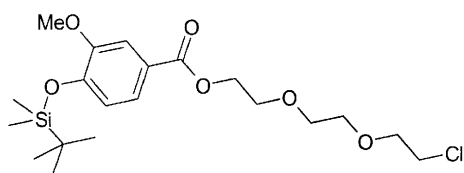
バニリン酸(2.0 g、11.89 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 ml)溶液に、イミダゾール(4.04 g、59.45 mmol)およびtert-ブチルジメチルクロロシラン(4.48 g、29.72 mmol)を加えた。反応物を室温で24時間攪拌した。混合物を水(70 ml)に注ぎ込み、ジエチルエーテルで抽出(3×70ml)した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(Biotage System、column FLASH 40+M (商品名) KP-C18 HS、溶出剤：濃度勾配 アセトニトリル/ 水 65/35 (600 ml)、アセトニトリル/ 水 80/20 までの間に1200 ml)により精製した。生成物(0.70 g)を得た。

20

【0120】

K) 2-(2-(2-クロロエトキシ)エトキシ)エチル-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メトキシベンゾエート

【化 3 8】



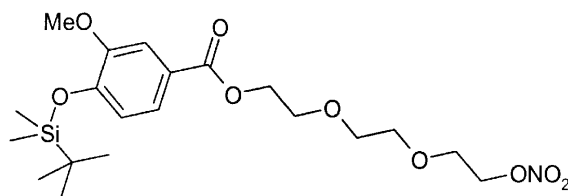
化合物 J (1.25 g、4.42 mmol)のジクロロメタン(60 ml)溶液に、2-(クロロエトキシ)-エトキシエタノール(0.83 g、5.75 mmol)およびDMAP (触媒量)を加えた。反応物を0℃で冷却し、EDAC (1.10 g、5.75 mmol)を加えた。反応物を室温で12時間攪拌した。真空下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(Biotage System、Cartridge column FLASH 40+M1 (商品名) KP-Sil、溶出剤：濃度勾配 n-ヘキサン/酢酸エチル 9/1 (40 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 6/4 までの間に2000 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 6/4 (400 ml))により精製した。生成物(1.25 g)を得た。

40

【0121】

L) 2-(2-(2-ニトロオキシエトキシ)エトキシ)エチル 4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メトキシベンゾエート

【化 3 9】



化合物 K (1.53 g、3.54 mmol) のアセトニトリル (45 ml) 溶液に、ヨウ化ナトリウム (3.18 g、21.24 mmol) を加えた。超音波照射下で、反応物を 120℃ に 20 分間加熱した。得られた混合物を冷却し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣のアセトニトリル (45 ml) 溶液に、硝酸銀 (2.04 g、14.16 mmol) を加えた。超音波照射下で、反応物を 120℃ で 5 分間加熱した。得られた混合物を冷却し、ろ過し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (Biotage System、column FLASH 40+M (商品名) KP-Sil、溶出剤：濃度勾配 n-ヘキサン/酢酸エチル 9/1 (600 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 6/4 までの間に 2000 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 6/4 (400 ml)) により精製した。生成物 (1.37 g) を得た。

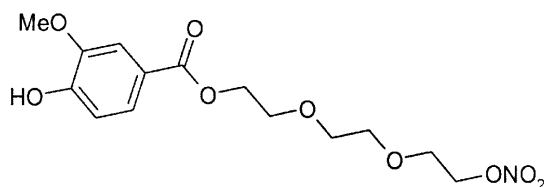
10

【 0 1 2 2】

M) 2-(2-(2-(2-ニトロオキシエトキシ)エトキシ)エチル 4-ヒドロキシ-3-メトキシ ベンゾエート

【化 4 0】

20



0℃ で冷却した化合物 L (1.10 g、2.4 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、テトラブチルアンモニウムフロリドの 1M テトラヒドロフラン溶液 (2.4 ml、2.4 mmol) を加えた。反応物を 0℃ で 20 分間撹拌した。その混合物を、5% NaH₂PO₄ 水溶液 (100 ml) に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出 (3×50 ml) した。有機層を水 (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (Biotage System、column FLASH 40+M (商品名) KP-Sil、溶出剤：濃度勾配 n-ヘキサン/酢酸エチル 9/1 (600 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1 までの間に 2000 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1 (400 ml)) により精製した。生成物 (0.76 g) を得た。

30

【 0 1 2 3】

N) 2-(2-(2-(2-(ニトロオキシ)エトキシ)エトキシ)エチル 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ [a] フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)カルボニルオキシ)-3-メトキシ ベンゾエート

40

化合物 H (0.508 g、0.98 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.18 ml、1.06 mmol) を加えた。反応物を 0℃ で冷却し、化合物 M (0.37 g、1.08 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液を加えた。反応物を室温で 12 時間撹拌した。真空下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (Biotage System、column FLASH 40+M (商品名) KP-Sil、溶出剤：濃度勾配 n-ヘキサン/酢酸エチル 8/2 (200 ml)、酢酸エチル 100% までの間に 2400 ml、酢酸エチル 100% (400 ml)) により精製した。生成物 (0.70 g) を得た。

【 0 1 2 4】

¹H-NMR : (CDCl₃)、δ : 7.70 (2H、d) ; 7.30 (1H、d) ; 7.07 (1H、d) ; 6.45 (1H、s) ; 6.38 (1H、dd) ; 5.52-5.32 (1H、m) ; 5.15-4.91 (2H、dd) ; 5.04 (1H、d) ; 4.57-4.49 (4H、m

50

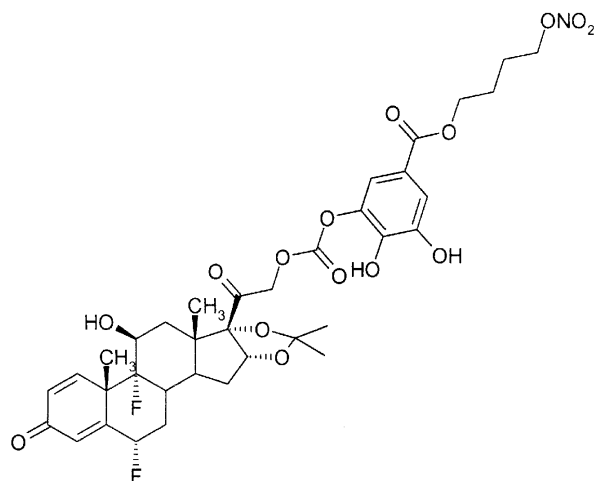
) : 4.41 (1H, m) ; 3.95 (3H, s) ; 3.84 (2H, dd) ; 3.78 (2H, dd) ; 3.68 (4H, m) ; 2.60-2.10 (4H, m) ; 1.90-1.47 (10H, m) ; 1.25 (3H, s) ; 0.95 (3H, s).

【0125】

実施例4 (化合物(6))

4-(ニトロオキシ)ブチル 3-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)カルボニルオキシ)-4,5-ジヒドロキシベンゾエートの合成

【化41】

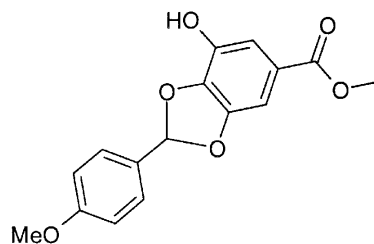


(6)

【0126】

O) メチル 7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルボキシレート

【化42】

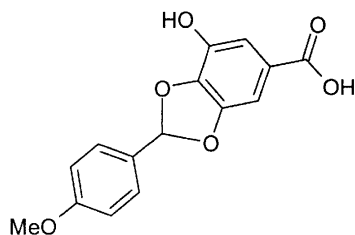


メチル ガレート(10 g、54.3 mmol)のトルエン(25 ml)懸濁液に、p-トルエンスルホン酸(29 mg)およびp-アニスアルデヒド ジメチルアセタール(11.56 ml、67.88 mmol)を加えた。水を連続除去しながら反応物を1.5時間還流した。この混合物をジクロロメタン(70 ml)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(100 ml)で洗浄し、酢酸エチルで抽出(3×50 ml)した。有機層を水(100 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をn-ヘキサンから結晶化した。生成物(8.6 g)を得た。

【0127】

P) 7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルボン酸

【化 4 3】

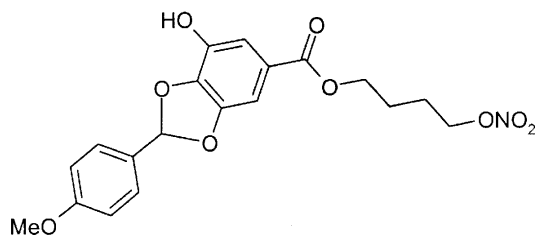


化合物 O (8.6 g、28.41 mmol) の水/エタノール 5/95 (260 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム溶液 (2.5 ml、62.5 mmol) を加えた。反応物を 15 時間還流し、真空下で溶媒を留去した。残渣を水 (150 ml) に溶解させ、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。水層を 1N HCl 水溶液を用いて pH 4 に酸性にし、酢酸エチルで抽出 (6×50 ml) した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。粗生成物 (5.78 g) を精製せずに次の工程で用いた。

【0128】

Q) 4-(ニトロオキシ)ブチル-7-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルボキシレート

【化 4 4】

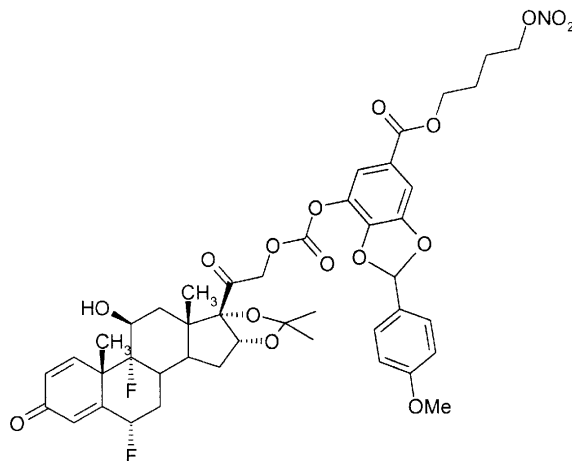


化合物 P (5.78 g、20.05 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、炭酸セシウム (6.52 g、20.05 mmol) を加えた。反応物を 0℃ で冷却し、1-ブromo-4-(ニトロオキシ)ブタンの 20% ジクロロメタン溶液 (19.85 g) を加えた。反応物を室温で 40 時間攪拌した。この混合物を 5% NaH₂PO₄ 水溶液に注ぎ込み、ジエチルエーテルで抽出 (2×70 ml) した。有機層を水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (Biotage System、SNAP Cartridge silica 100 g、溶出剤：濃度勾配 n-ヘキサン/酢酸エチル 9/1 (200 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1 までの間に 1200 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 1/1 (400 ml)) により精製した。生成物 (4.36 g) を得た。

【0129】

R) 4-(ニトロオキシ)ブチル 7-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)カルボニルオキシ)-2-(4-メトキシフェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-カルボキシレート

【化 4 5】



10

化合物Q(0.519 g、1.28 mmol)のジクロロメタン(13 ml)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.179 ml、1.28 mmol)を加えた。反応物を0℃で冷却し、化合物H(0.6 g、1.16 mmol)のジクロロメタン(3 ml)溶液を加えた。反応物を室温で16時間攪拌した。真空下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(Biotage System、SNAP Cartridge silica 100 g、溶出剤：濃度勾配 n-ヘキサン/酢酸エチル 9/1 (200 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 3/7 までの間に1200 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 3/7 (400 ml))により精製した。生成物(0.979 g)を得た。

20

【0130】

4-(ニトロオキシ)ブチル 3-((2-((6S,9R,10S,11S,13S,16R,17S)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)カルボニルオキシ)-4,5-ジヒドロキシベンゾエート

化合物R(0.97 g、1.09 mmol)のテトラヒドロフラン(22.4 ml)溶液に、1N HCl水溶液(2.4 ml)を加えた。反応物を室温で17時間攪拌した。真空下で溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで抽出(2×30ml)した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(Biotage System、SNAP Cartridge silica 100 g、溶出剤：濃度勾配 アセトン/ジクロロメタン5/95 (200 ml)、アセトン/ジクロロメタン2/8 までの間に900 ml、アセトン/ジクロロメタン3/7 までの間に600 ml)により精製した。生成物(0.344 g)を得た。

30

【0131】

¹H-NMR：(CDCl₃)、δ：7.51 (2H、dd)；7.14 (1H、d)；6.47 (1H、s)；6.40 (1H、dd)；5.52-5.32 (1H、m)；5.24-4.93 (2H、dd)；5.03 (1H、d)；4.53 (2H、t)；4.43-4.33 (3H、m)；2.54-2.17 (4H、m)；2.00-1.65 (8H、m)；1.53 (3H、s)；1.47 (3H、s)；1.25 (3H、s)；0.94 (3H、s)。

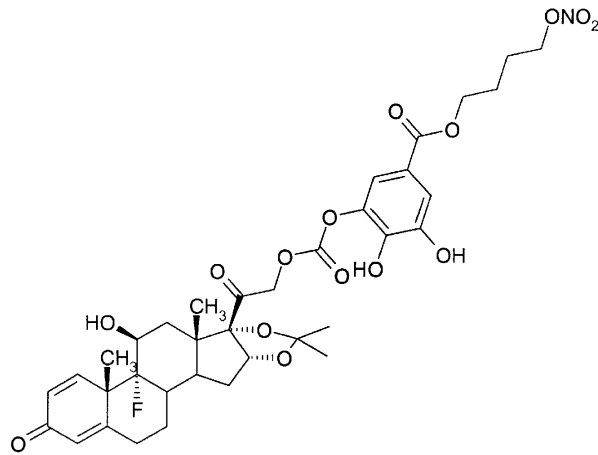
【0132】

実施例5 - (化合物(10))

40

4-(ニトロオキシ)ブチル 3-((2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-フルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)カルボニルオキシ)-4,5-ジヒドロキシベンゾエートの合成

【化 4 6】



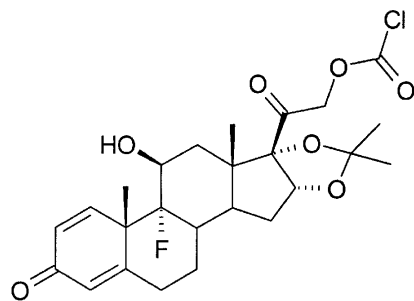
(10)

【0133】

S) 2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-フルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキシエチルカルボノクロリダート

20

【化 4 7】



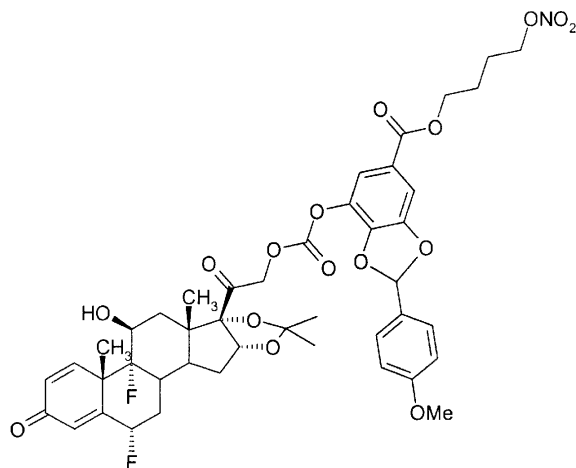
N₂窒素下、0℃で冷却したトリウムシノロンアセトニド(3 g、6.9 mmol)のテトラヒドロフラン(33 ml)溶液に、ホスゲンの20%トルエン溶液(21.8 ml、41.4 mmol)を加えた。反応物を0℃で1時間および室温で17時間攪拌した。40℃で30分間加熱することにより過剰のホスゲンを除去した。真空下で溶媒を留去した。粗生成物を精製せずに次の工程で用いた。

【0134】

T) 4-(ニトロオキシ)ブチル 7-((2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-フルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)カルボニルオキシ)-2-(4-メトキシフェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-カルボキシレート

40

【化 4 8】



10

化合物Q (0.583 g, 1.32 mmol) のジクロロメタン (14 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.231 ml, 1.32 mmol) を加えた。反応物を 0℃ で冷却し、化合物S (0.6 g, 1.2 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 溶液を加えた。反応物を室温で 16 時間攪拌した。真空下で溶媒を留去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (Biotage System, SNAP Cartridge silica 100 g、溶出剤：濃度勾配 n-ヘキサン/酢酸エチル 9/1 (200 ml)、n-ヘキサン/酢酸エチル 3/7 までの間に 1200 ml、n-ヘキサン/酢酸エチル 3/7 (400 ml)) により精製した。生成物 (0.819 g) を得た。

20

【0135】

U) 4-(ニトロオキシ)ブチル 3-((2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-フルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)カルボニルオキシ)-4,5-ジヒドロキシベンゾエート

化合物T (0.81 g, 0.93 mmol) のテトラヒドロフラン (19.5 ml) 溶液に、1N HCl 水溶液 (19.5 ml) を加えた。反応物を室温で 18 時間攪拌した。真空下で溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで抽出 (2×30 ml) した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (Biotage System, SNAP Cartridge silica 100g、溶出剤：濃度勾配 アセトン/ジクロロメタン 5/95 (200 ml)、アセトン/ジクロロメタン 3/7 までの間に 900 ml、アセトン/ジクロロメタン 3/7 (200 ml) により精製した。生成物 (0.245 g) を得た。

30

【0136】

¹H-NMR : (CDCl₃)、δ : 7.51 (2H, dd) ; 7.23 (1H, d) ; 6.38 (1H, s) ; 6.18 (1H, dd) ; 5.21-4.90 (2H, dd) ; 5.03 (1H, d) ; 4.53 (2H, t) : 4.41-4.32 (3H, m) ; 2.69-2.35 (4H, m) ; 2.00-1.65 (10H, m) ; 1.53 (3H, s) ; 1.45 (3H, s) ; 1.24 (3H, s) ; 0.94 (3H, s) .

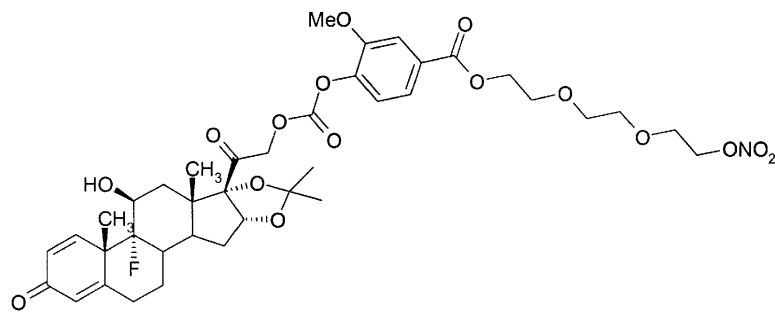
【0137】

実施例 6 - (化合物 (17))

40

2-(2-(2-(ニトロオキシ)エトキシ)エトキシ)エチル 4-((2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-フルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-((1-メチルエチリデン)ビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)カルボニルオキシ)-3-メトキシベンゾエート

【化 4 9】



10

実施例 3 に記載の方法を用い、化合物 S および化合物 M から出発して化合物を合成した。

【 0 1 3 8 】

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3)、 δ : 7.71 (2H, d); 7.26 (1H, d); 7.15 (1H, d); 6.31 (1H, dd); 6.12 (1H, s); 5.12 (1H, d); 4.91 (1H, d); 5.01 (2H, d); 4.56 (2H, m); 4.49 (2H, t); 4.40 (1H, m); 3.95 (3H, s); 3.79 (2H, t); 3.76 (2H, m); 3.67 (4H, m); 2.65-2.35 (4H, m); 2.15-2.00 (1H, m); 1.92-1.84 (1H, m); 1.72-1.55 (2H, m); 1.51 (3H, s); 1.45 (3H, s); 1.25 (5H, m); 0.93 (3H, s).

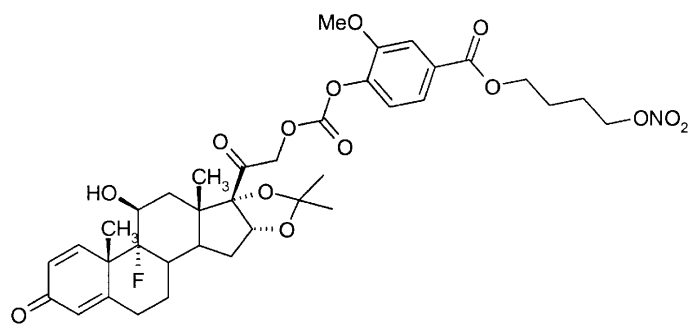
【 0 1 3 9 】

20

実施例 7 - (化合物 (18))

4-(ニトロオキシ)ブチル 4-((2-((9R,10S,11S,13S,16R,17S)-9-フルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-(1-メチルエチリデンビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキシノ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキシエトキシ)カルボニルオキシ)-3-メトキシベンゾエート

【化 5 0】



30

実施例 1 に記載の方法を用い、トリアムシノロンアセトニドおよび化合物 B から出発して化合物を合成した。

【 0 1 4 0 】

$^1\text{H-NMR}$: (CDCl_3)、 δ : 7.65 (2H, m); 7.26 (1H, d); 7.17 (1H, d); 6.40 (1H, dd); 6.10 (1H, s); 5.11-4.84 (2H, dd); 4.99 (1H, d); 4.53 (2H, t); 4.37 (2H, t); 3.93 (3H, s); 2.71-2.30 (5H, m); 2.00-1.50 (6H, m); 1.87 (4H, m); 1.50 (3H, s); 1.41 (3H, s); 1.22 (3H, s); 0.92 (3H, s).

40

【 0 1 4 1 】

実施例 F 1 : 血管緊張に関するアッセイ

試験化合物:

- 実施例 1 に記載の化合物 (1)
- 実施例 2 に記載の化合物 (3)
- 実施例 3 に記載の化合物 (5)
- 実施例 4 に記載の化合物 (6)

50

- － 実施例 5 に記載の化合物 (10)
- － 実施例 7 に記載の化合物 (18)

対照化合物：

フルオシノロンアセトニド (FC)

トリアムシノロンアセトニド (TAAC)

【0142】

前駆化合物と比較して血管緊張低下を誘発するための本発明の化合物の能力は、単離したウサギの胸部大動脈標本におけるインビトロ(Wanstall J.C. ら、Br. J. Pharmacol.、134：463-472、2001)で試験した。

【0143】

雄性ニュージーランドウサギ(1.8～2 Kg)を使用した。動物をチオペンタールナトリウム(50 mg/kg、静脈注射)で麻酔し、瀉血により屠殺し、次いで胸部を開き大動脈を切開した。直ちに大動脈をKrebs-HEPES buffer (pH 7.4；構成内容mM：NaCl 130.0、KCl 3.7、NaHCO₃ 14.9、KH₂PO₄ 1.2、MgSO₄・H₂O 1.2、グルコース11.0、HEPES 10.0、CaCl₂・2H₂O 1.6)中につけ、リング切片(長さ4～5 mm)に切り分けた。各リングを、95% O₂および5% CO₂で通気し、Krebs-HEPES buffer (37℃)で満たした組織浴(tissue bath) 5 ml中につけ、次いで、等尺性張力の測定用BIOPAC MP150 Systemに接続した力変換機(Grass FT03)に取り付けた。その標本を、15分ごとにbufferを交換しながら、静止張力2 gで1時間平衡化させ、次いで媒介洗浄(intervening washing)を用いる90 mM KCl (3回)にさらすことにより刺激した。平衡化後、そのリングを、メトキサミン(3 μM)を用いて最大下に予備収縮させ、収縮が、定常状態に達したときに、試験化合物に対する累積濃度－応答曲線が得られた。投与量間の時間間隔は、完全な定常応答に達するのに必要とされる時間に基づいた。

【0144】

試験化合物に対する応答は、残収縮の百分率として表され、試験化合物の濃度に対してプロットされた。EC₅₀値(ここで、EC₅₀は、試験化合物に対して最大弛緩の50%を生ずる濃度である)を、これらのプロットから補完した。

【0145】

表1に示しているように、試験化合物は、濃度依存様式で弛緩を起こした。

【表1】

表1：血管緊張に対するアッセイ	
試験化合物	EC ₅₀ (μM)
FC	効果無し
化合物(1)	2.2
化合物(3)	0.21±0.07
化合物(5)	0.83±0.25
化合物(6)	1.44±0.41
TAAC	効果無し
化合物(18)	1.56
化合物(10)	2.35±0.98

【0146】

実施例 F 2

VEGF-誘発性漏出性ラットモデルのインビトロにおける本発明の化合物の効果の評価

血管形成誘導因子(VEGF)は、糖尿病性黄斑浮腫(DME)を含む種々の病的過程と関連する血管漏出の通常の経路を活性化する。

【0147】

試験化合物：

- － 実施例 1 に記載の化合物(1)
- － フルオシノロンアセトニド(FC)：化合物(1)の対照化合物
- － 実施例 7 に記載の化合物(18)
- － トリアムシノロンアセトニド(TAAC)：化合物(18)の対照化合物

10

【0148】

雄性Sprague Dawleyラット(～250g; Charles River laboratory)を、イソフラン吸入で麻酔し、0.5%テトラカインを1滴眼に局所的に用いた。硝子体内注射を導く針を見るために、1%シクロペントラート塩酸塩を局所的に用いて瞳孔を拡張させた。組み換えラット血管形成誘導因子(VEGF; 100 ng/眼球)またはVEGF (100 ng/眼球)の他にカルボキシメチルセルロース(CMC)の0.5%滅菌生理食塩水中に調整した試験化合物を、30ゲージの針を用いて硝子体液中に注射したneedle (Xu, Q., ら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42 : 789-794, 2001)。本発明の化合物を、等モル投与量における対応するステロイドコア(steroid core)と比較した。例えば、25および50 μg/眼球の両方において投与されたフルオシノロンアセトニドと比較するために、化合物(1)を、42.4および84.7 μg/眼球においてそれぞれ投与した。対象動物は、ビヒクルを受けた。比較のためにトリアムシノロンアセトニドと並行して、化合物(18)を同様に投与した。

20

【0149】

予め記載したように(Xu, Q., ら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 42 : 789-794, 2001)、網膜血管漏出を測定した。試験化合物の注射後18時間後に、ラットを、ケタミン(80 mg/kg)およびキシラジン(4 mg/kg)腹腔内を用いて麻酔した。次いで、エバンスブルー(EB) (45 mg/kg)を、頸静脈内に注射した。染料を2時間血液循環させた。胸腔を開き、次いで、0.5 M citrate buffer (pH 3.5, 37°C)中の1 %ホルマリンを左心室を通して灌流させた。摘出した眼球から注意深く解離させ、予め秤量したエッペンドルフチューブ内に置き、スピードバキューム(speed vacuum)中で一夜乾燥し、乾燥重量を記録した。各網膜を、70°Cで18時間ホルムアミド120 μl中でインキュベートし、6000 rpmで2時間遠心分離することにより、エバンスブルーを抽出した。抽出物60 μlの吸光度を620 nmで測定し、バックグラウンド吸光度を740 nmで決定した。正味吸光度を、620 nmのものよりバックグラウンド740 nmを差し引くことにより計算した。ホルムアミド中のエバンスブルーの標準曲線の測定も同様に行い、μl/g/時間で表されるエバンスブルー漏出量を以下に示すように計算した：

30

$$[EB \text{ (ng/ml)} \times 120 \text{ (}\mu\text{l)} \times 1000] / [\text{乾燥網膜重量(mg)} \times \text{血液循環時間(h)} \times \text{プラズマEB (ng/ml)} \times 100]$$

【0150】

40

以下の図1 aに示されているように、VEGF 100 ngの硝子体内注射は、注射後18時間の血管透過性において、3.5倍増加(n=17, P<0.05)をもたらした。フルオシノロンアセトニド25 μg/眼球 および化合物(1)42.4 μg/眼球 を用いた処置は、VEGF-誘発性漏出をそれぞれ86.1%および77.1%阻害した(図1 aおよび1 b, n=9, P<0.05)。同様に、トリアムシノロンアセトニド10 μg/眼球 投与量および化合物(18)の、その当量投与量は、それぞれ67.5%および54.3%減少させた(図2 aおよび2 b)。全てのケースにおいて、漏出の阻害は、本発明の化合物類(化合物(1)および(18))ならびにその対応するステロイドコアと大きさでは似ている。

【0151】

実施例 F 3

50

本発明の化合物によるラットにおけるインビボステロイドー誘発性眼圧(IOP)上昇の改善の評価。

試験化合物：

- － 実施例 1 に記載の化合物 (1)
- － フルオシノロンアセトニド (FC)：対照化合物
- － 化合物 (1) のデスニトロ誘導体：ブチル 4-((2-((6S,9R,10S,11S,13S, 16R,17S)-6,9-ジフルオロ-11-ヒドロキシ-16,17-16,17-(1-メチルエチリデンビス(オキシ))-10,13-ジメチル-3-オキソ-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, 17-ドデカヒドロ-3H-シクロペンタ[a]フェナントレン-17-イル)-2-オキソエトキシ)カルボニルオキシ)-3-メトキシベンゾエート。

10

【0152】

雄性Brown Norwayラット(250～275g; Charles River laboratory) を、IOP測定前1週間順化させた。試験化合物の硝子体内注射の前に、意識のあるラットにおいて、Tonolab Tonometer (Tiolat Inc)を用いるベースラインIOP測定を行った(Pease, M. E., ら, J. Glaucoma, 15: 512-519, 2006)。次いで、イソフラン吸入で麻酔し、0.5%テトラカインを1滴眼に局所的に用いた。試験化合物の硝子体内注射を向ける針を見るために、1%シクロペントラート塩酸塩および2.5% フェニレフリン HClを局所的に用いて瞳孔を拡張させた。化合物(1)を対応するステロイドコアと比較し、そして当量投与量におけるデスニトロ誘導体と比較した。たとえば、25および50 μg /眼球 の両方におけるフルオシノロンアセトニドと比較するために、化合物(1)を42.4および84.7 μg /眼球 においてそれぞれ投与した。化合物(1)のデスニトロ誘導体を、39.1 μg /眼球 で投与した(FC25 μg に対する当量)。対照動物は、ビヒクルを受けた。

20

【0153】

5つの測定を、各時点で平均化した。IOP測定を、試験化合物の硝子体内注射の1および2週間後に取得した。

【0154】

Brown NorwayラットにおけるベースラインIOPは18 mm Hgであった。以下の図3に示されているように、フルオシノロンアセトニドの注射1週間後に、IOPは、それぞれ25 μg /眼球 で4 mm Hg上昇し、50 μg /眼球 で3 mm Hg上昇した。これは、2週間維持された($p < 0.05$)。しかしながら、(それぞれ42.4および84.7 μg /眼球)と当量の25または50 μg /眼球 における化合物(1)の注射は、1または2週の時点のIOPに変化を生じなかった(図3)。以下の図4において見られるその他の実験において、(39.1 μg /眼球)と当量の25 μg /眼球における化合物(1)のデスニトロ誘導体および25 μg /眼球におけるフルオシノロンアセトニド(FC)は、(42.4 μg /眼球)と当量の25 μg /眼球における化合物(1)と比べIOPが増大した。

30

【0155】

実施例 F 4

眼圧、眼球の血行動態および網膜保護に対する化合物の有効性の評価ならびにニューゼaland白兎におけるインビボ エンドセリン-1 (ET-1)誘発性虚血における眼房水内の炎症性サイトカイン含有量の評価

40

試験化合物：

- － 実施例 1 の 化合物(1)
- － フルオシノロンアセトニド (FC)：対照化合物

【0156】

試験システムおよび試験方法

20匹の成長したNew Zealand Albinoウサギ体重2～2.5 Kgを実験に用いた。選択した特定の処置のために動物を2群に分けた。実験手順は、動物の使用に対する視覚と眼科学研究会決議に準拠し、動物の使用のための医薬品安全性試験実施基準の同意に基づき、かつ実験および他の科学的目的(DM 116/1992)のためのイタリアの規則および欧州連合規則(OJ of ECL 358/1、12/12/1986)の承認のもとに実施された。ウサギを個々のケージに入れ

50

、食餌と水を自由摂取させた。動物を、温度制御室(22～23℃)内に12-12時間明／暗サイクルで養った。

【0157】

チレタミンにゾラゼパム(Zoletil 100、0.05 mg/kg)を加えキシラジン(Xilor 2%、0.05 ml/kg)を加えて製造した一般的な麻酔(筋肉内)下に、涙カニューレを用い、週2回6週間、エンドセリン-1 (ET-1) 250 nM、滅菌生理食塩水500 μ lの注射により、眼損傷の虚血モデルは得られた。

【0158】

フルオシノロンアセトニド(FC) (ビヒクル100 μ l中に0.5 mg/眼球)または化合物(1) (ビヒクル100 μ l中に0.5 mg当量/眼球)を、ET-1処置(T2)の開始2週間後に眼球の1つの硝子体内(IVT)に滴下し、もう1つの眼球内に同量のビヒクルを滴下した。

【0159】

眼圧

2点標準圧力測定を用いるMarenのグループにより記載(Exp. Eye Res. (1992) 55:73-79; Exp. Eye Res. (1993) 57:67-78)されているとおりに、Tono-Pen XL (Medtronic Solan, USA)を用いて眼圧(IOP)を2回測定した。2人の独立した研究者 (C.U.およびR.M.) は、同一のtonometerを用いてIOP測定を実施した。

【0160】

表2に記載されているデータは、ET-1処置が、New Zealand白ウサギにおいてIOPを変更しないことを示している。フルオシノロンアセトニドは、ET-1誘発性虚血に続く眼圧を上昇させたが、それどころか化合物(1)でのET-1誘発性虚血に続く眼圧は変更されなかった。

【0161】

【表2】

表2：IOPに対するフルオシノロンアセトニド(FC)または化合物(1)対ビヒクルの効果。

IOPは、毎日の薬物処置の前に取得した

	IOP (mmHG)			
	ビヒクル	FC*	ビヒクル	化合物(1)
基底	13.00 $\pm$ 2.83	13.50 $\pm$ 0.17	12.60 $\pm$ 2.01	12.70 $\pm$ 1.89
ET-1	13.50 $\pm$ 0.71	13.00 $\pm$ 2.83	12.80 $\pm$ 1.55	13.30 $\pm$ 1.49
I週	14.00 $\pm$ 2.83	15.50 $\pm$ 0.71	13.30 $\pm$ 1.49	15.30 $\pm$ 0.95
II週	14.40 $\pm$ 0.71	19.00 $\pm$ 0.00	13.60 $\pm$ 1.96	15.00 $\pm$ 1.33
III週	15.00 $\pm$ 1.41	19.00 $\pm$ 1.41	13.40 $\pm$ 1.51	13.50 $\pm$ 1.08
IV週	13.50 $\pm$ 1.27	20.80 $\pm$ 0.71	14.20 $\pm$ 2.15	13.20 $\pm$ 1.23
V週	13.30 $\pm$ 1.77	22.20 $\pm$ 0.00	14.10 $\pm$ 2.64	15.00 $\pm$ 2.45
VI週	13.00 $\pm$ 1.56	21.10 $\pm$ 0.00	14.80 $\pm$ 2.90	15.22 $\pm$ 1.09

* ビヒクル(N=10)に対して、 $p < 0.001$

【0162】

網膜電位図(ERG)

薬物処置の開始前(T2)および薬物処置の終わり(T6)に、網膜電位図(ERG)を、基底状態(

T0)において実行した。調査開始前に全眼球について、細隙灯および間接的眼底検査を実施した。角膜もしくは水晶体混濁または網膜損傷をはっきり示す動物を、調査前に除外した。局所麻酔は、0.2% オキシブプロカイン塩酸塩(Novesine、Sandoz) 1滴を用い適用した。少なくとも2時間暗闇に適合させ、トロピカミド (1%)の局所適用により目を拡張させ、角膜電極を用いて両眼の標準ERGを記録した。参照および基底電極を、ステンレス鋼縫合針でできており、耳の中に挿入した。Retimax (CS0、Florence、Italy)を用いERGシグナルを記録した。暗順応した暗順応応答(杆状体応答)および暗順応フラッシュ応答(明所視のerg網膜錐体(cone))を記録した。フラッシュは、 $-2.50 \sim +0.4 \log \text{scot cd s/m}^2$ の強度においてを変化した。3つの別れたERG平均を決定した。a-およびb-波の振幅(μV)を、各工程について計算した。基線値を、T2および処置の終わり(T6)において得られた応答と比較した。

10

【0163】

ET-1処置は、暗所視erg網膜錐体の振幅を顕著に減少させた(T0に対してT2、 $p < 0.05$ およびT0に対してT6、 $p < 0.05$)。

表3に記載されている結果は、フルオシノロンアセトニド(FC)または化合物(1)で処置した眼は、ビヒクルで処置したものより、ERG波振幅において顕著に低い減少を示した(ビヒクルに対して $p < 0.05$)。その上、化合物(1)は、フルオシノロンアセトニドよりもわずかにより効果的であった。

【0164】

【表3】

20

表3：ET-1 処置後の明所視のerg網膜錐体についてビヒクルに対する化合物(1)またはフルオシノロンアセトニド(FC)の効果			
暗所視erg網膜錐体(振幅 (μV))			
基底	ビヒクル	FC	化合物(1)
147.41 ± 7.43	68.85 ± 6.41	136.34 ± 11.98	140.94 ± 6.22

30

* ビヒクル(N=8)に対して $p < 0.001$

【0165】

眼球の血行動態

血行動態評価を、eco-color-doppler DynaView TM II SSD-1700 (Aloka Holding Europe AG、Milan、Italy)を用いて実施した。ET-1注射前(T0)、薬物滴下前(T2)および薬物処置の終わり(T6)において全動物を、Color Doppler Imaging (CDI)検査を受けさせた。眼動脈循環および毛様体動脈循環の評価に、特別な注意を向けた。各血管に対する血流速度を測定し、Pourcelot抵抗指標(RI)を計算した(Galassi F. ら、Acta Ophth. Scand Suppl. (2000) 37-38)。

40

【0166】

表4に記載のデータは、フルオシノロンアセトニドが、血液灌流の減少を示す眼動脈における抵抗指標を顕著に増加させたことを示している(ビヒクルに対して $p < 0.001$)；この効果は、化合物(1)処置では明白でない。

【0167】

【表 4】

表 4：抵抗指標として評価される眼球の血行動態についてビヒクルに対する化合物(1)またはフルオシノロンアセトニド(FC)の効果			
	抵抗指標		
	基底	2 週後	6 週後
ビヒクル	0.46±0.07	0.44±0.06	0.48±0.05
FC	0.45±0.06	0.45±0.06	0.60±0.04
化合物(1)	0.43±0.06	0.43±0.08	0.41±0.03

* ビヒクル(N=10)に対して $p<0,001$

【0168】

房水中の炎症性サイトカイン

ET-1投与前(T0)、化合物(1)またはフルオシノロンアセトニドの投与前(T2)および処置の終わり(T6)において、各眼球の前房液および後房液の両方から、房水試料を引き抜いた。毎回生理食塩水の同量を再導入した。房水試料を直ちに -80°C で、使用するまで凍結させた。

【0169】

ELISA法(Amersham Pharmacia Biotech)を用いる市販のキットを用いて房水中の、腫瘍壊死因子(TNF α)およびインターロイキン6 (IL-6)を測定した。検出限界濃度は、IL-6およびTNF α に対して0.10 pg/mlであった。変化量のアッセイ間係数は、全アッセイに対して0.7%であった。

【0170】

表5に記載されているデータは、ET-1処置が、房水試料中のTNF α 、IL-6およびVEGF含有量を顕著に増加させ、化合物(1)が、フルオシノロンアセトニド(FC)よりもより効果的にこれらの効果を中和したことが示されている。

【0171】

【表 5】

表 5 : 房水中のTNF α 、IL-6およびVEGF含有量に対する化合物(1)およびフルオシノロンアセトニド(FC)の効果			
	TNF α (pg/ml)	VEGF (pg/ml)	IL6 (pg/ml)
基底	0.55 $\pm$ 0.44	—	0.67 $\pm$ 0.43
ビヒクル	27.00 $\pm$ 4.30	166.76 $\pm$ 4.54	20.47 $\pm$ 2.97
FC	20.76 $\pm$ 1.74	114.58 $\pm$ 5.61	16.82 $\pm$ 0.98
化合物(1)	18.93 $\pm$ 0.98	105.79 $\pm$ 1.98	15.70 $\pm$ 1.73

* ビヒクル(N=6)に対して $p < 0.001$

【0172】

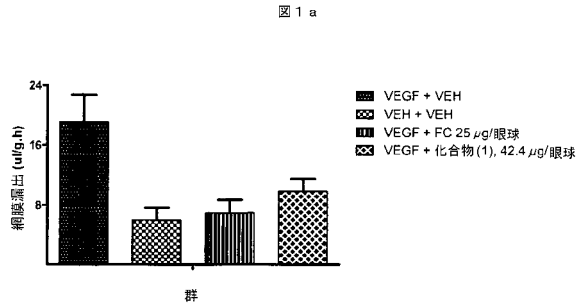
網膜保護：形態学的分析

各動物の眼球を摘出し、角膜および水晶体を除去し、眼球をパラホルムアルデヒドー固定した。次いで、アルコール濃度を増加(50°— 75°— 95°— 100°)させて試料を脱水させた。95°アルコール処理後に、角膜から視神経の挿入までの縦断面に従って眼球を2つの部分に分割した。このようにして試料をパラフィン包埋した。厚さ8 μ mの切片をヘマトキシリン—エオジンを用いて染色した。20×および40×対物レンズを備える光学顕微鏡につけたデジタル化カメラにより、顕微鏡視野を記録した。デジタル画像上で、網膜組織の形態学的分析を実行した。

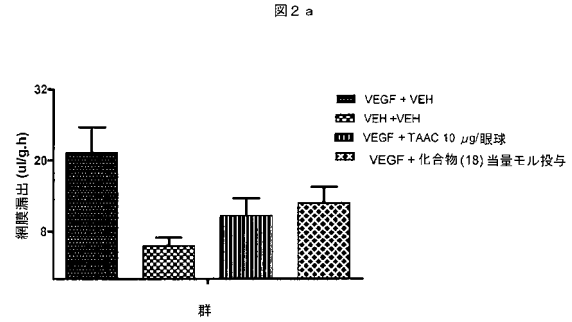
【0173】

網膜組織の分析は、長期間のET-1処置は、深在性の形態学的変化を引き起こし、その結果、ERG測定において観察された機能障害を裏付ける。これらの形態学的変化は、化合物(1)で処置した動物において等しく存在せず、ところが、フルオシノロンアセトニドは効果的ではなかった。

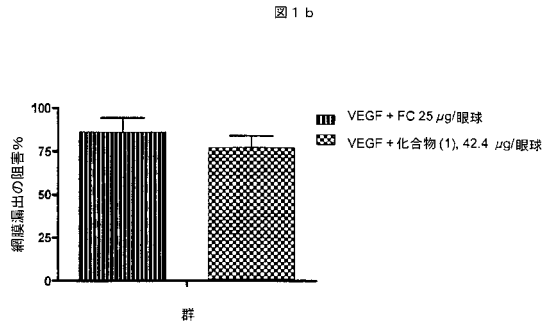
【図 1】



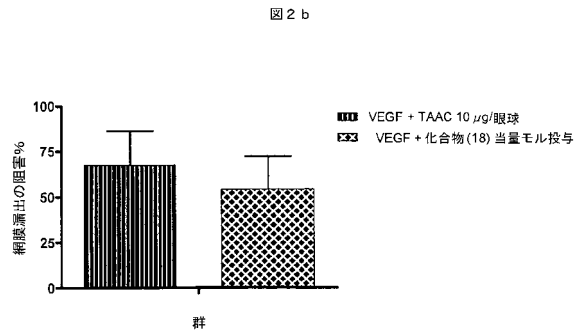
【図 3】



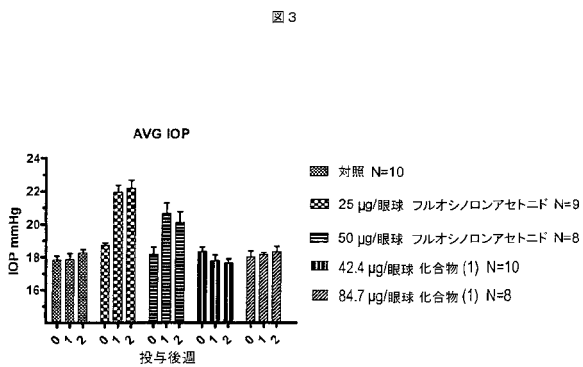
【図 2】



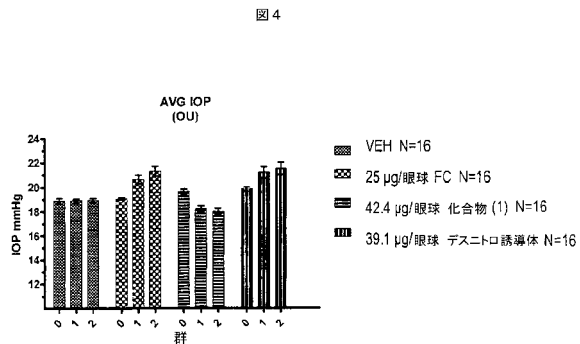
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

- (74)代理人 100159385
弁理士 甲斐 伸二
- (74)代理人 100163407
弁理士 金子 裕輔
- (74)代理人 100166936
弁理士 稲本 潔
- (72)発明者 ベネディーニ, フランチェスカ
イタリア、アイー２００９７ サン ドナト ミラネーゼ (ミラノ)、ヴィア スピランベルト
１６
- (72)発明者 ボンファンティ, アンナリサ
イタリア、アイー２００４５ ベサナ イン ブリアンザ (ミラノ)、ヴィア ガエタノ ドニゼ
ッティ ８
- (72)発明者 チロリ, ヴァレリオ
イタリア、アイー２０１１３ ミラノ、ヴィア タジャニ ３
- (72)発明者 ステレー, レベッカ
イタリア、アイー２００２０ ソラロ (ミラノ)、ヴィア アレッサンドロ マンゾニ ５／エー
- (72)発明者 オンギニ, エンニオ
イタリア、アイー２００９０ セグラテ (ミラノ)、レジデンツァ カンポ、ヴィア フラテッリ
セルヴィ
- (72)発明者 ビオンディ, ステファノ
イタリア、アイー２００１６ ペロ (ミラノ)、ヴィア コペルニコ ２２

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第２００７／０２５６３２ (WO, A1)
特表２００５－５１６０７０ (JP, A)
欧州特許出願公開第０１３３６６０２ (EP, A1)
特表２０００－５０９０１６ (JP, A)
特表２０００－５０９３８８ (JP, A)
特表２０００－５０９０７２ (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07J 71/00
A61K 31/00
CAplus/REGISTRY (STN)